

Abstract of B2

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-342110

(43)Date of publication of application : 11.12.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/00

A61K 7/48

(21)Application number : 2000-165590

(71)Applicant : EZAKI GLICO CO LTD  
PENTAPHARM JAPAN KK

(22)Date of filing : 02.06.2000

(72)Inventor : KURIKI TAKASHI  
NISHIMURA TAKAHISA  
NAKAE TAKASHI  
NAKAYAMA HIROMOTO

## (54) SKIN CARE PREPARATION

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin care preparation which shows ameliorated bleaching effect or darkening prophylactic effect to the skin and exhibits excellent stability or safety as a cosmetic preparation.

SOLUTION: This skin care preparation is obtained by including an adjuvant component, e.g. ascorbic acid/its derivative, a crude drug/its extract, a hydroxycarboxylic acid/its salt, an oil-soluble extract from licorice, an extract from gentian, a phenolic derivative/its salt, an extract from placenta, kojic acid/its derivative, glucosamine/its derivative, azelaic acid/its derivative, retinol/ its derivative, pyridoxine/its derivative, tocopherol/its derivative, chitosan/its cleavage product, a caffeic acid derivative, hydroxycinnamic acid/its derivative, an extract from the family Ammiaceae plants, a mycelium cultured cell/its extract or a plant leaf/its extract, and hydroquinone-a-D-glucose.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

[Claim 1] An ascorbic acid and its derivative, a crude drug and its extractives, hydroxycarboxylic acid, and its salt, An oil solubility glycyrrhiza extract, a gentian extract, a phenol derivative, and its salt, A placenta extract, kojic acid and its derivative, a glucosamine, and its derivative, AZERAIN and its derivative, retinol and its derivative, a pyridoxine, and its derivative, A tocopherol and its derivative, the vitamin-E-nicotinate, diisopropylamine dichloro acetate, Chitosan and its decomposition product, a caffeine acid derivative, a hydroxy cinnamic acid, and its derivative, The leaf and its extract of the Umbelliferae plant extract, a mycelium culture and its extract, and vegetation, A vegetable stem skin and its extract, hinokitiol, ginseng extractives, sulfur, A raw sugar extract, a molasses extract, a mucopolysaccharide, Teprenone, nordihydroguaiaretic acid, An ultraviolet ray absorbent, gamma-pyrone glycoside, the glycoside of a hide ROKISHI salicylic acid, The glycoside of hide ROKISHI salicylic-acid aliphatic series ester, a biphenyl compound, ceramide, quality of the ceramide similar structure, and general formula  $R_{31}-O-(X-O)_n-R_{32}$  (that  $R_{31}$  and  $R_{32}$  are the same or the straight chain of different carbon numbers 1-12 ---) branching or an annular alkyl group, and  $X$  --- the alkylene group of carbon numbers 1-12, and  $n$  --- 0 or 1,  $R_{31}$ , and the synthetic carbon number of  $R_{32}$  and  $X$  --- 10-32 --- it is --- the ether compound expressed --- Pantothenic acid and its derivative, a sodium hydrogensulfite, an anti-inflammatory agent, allantoin, and its derivative, Amino acid and its derivative, an aminoethyl compound, an alkylene diamine carboxylic-acid derivative, A betaine derivative, an acyl methyl taurine, fibronectin, an anti-tyrosinase activator, That it is few as being chosen out of a HEDERAKO side and its salt, the Gymnema saponin and its salt, a beat saponin and its salt, an ellagic acid system compound and its alkali-metal salt, and a resorcinol derivative A kind, Skin external preparations characterized by containing a hydroquinone-alpha-D-glucose.

[Claim 2] Skin external preparations according to claim 1 characterized by a hydroquinone-alpha-D-glucose being what obtained by using alpha-amylase.

[Claim 3] Skin external preparations according to claim 2 with which alpha-amylase is characterized by being an amylase X-23.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] this invention -- the whitening effectiveness of the skin, and melanism -- preventive effects and improvement effects, such as a preventive effect and silverfish, buckwheat dregs, and a chloasma, are improved remarkably, and it is related with the skin external preparations which were synthetically excellent also from fields, such as stability as pharmaceutical preparation, and safety.

[0002]

[Description of the Prior Art] the former -- whitening-izing and melanism of the skin -- various kinds of melanin generation inhibitors have been used for prevention of the silverfish produced since it is exposed to prevention and ultraviolet rays too much, buckwheat dregs, a chloasma, etc., or an improvement. For example, hydroquinone, arbutin, vitamin C, its derivative, kojic acid, etc. are mentioned as the example of representation.

[0003] However, to heat or oxidation, vitamin C, hydroquinone, and kojic acid are very weak, are unstable, and have the trouble of decomposing with time and coloring into skin external preparations, underwater especially. Moreover, beta association, a glucose cannot necessarily be satisfied with the phenolic group of the phosphoric-acid-ascorbyl magnesium which is those derivatives, and hydroquinone of the arbutin carried out in the field of effectiveness etc., although the stability over heat or oxidation improves.

[0004] then, arbutin -- in addition, other active principles which have the whitening effectiveness, such as an ultraviolet ray absorbent, an anti-inflammatory agent, or a placenta extract, are used together, and the charges of makeup (for example, JP,5-186324,A etc.) which aimed at the synergistic effect, the skin external preparations (JP,5-85926,A) which prevent decomposition coloring of arbutin with time by blending a pantetheine-S-sulfonic acid or its salt are indicated. However, these matter is so difficult for blending with a large quantity at the charge of makeup that the practical synergistic effect is acquired from fields, such as a feel at the time of using for safety or the skin.

[0005] By the way, as a result of it is stable in [ this invention persons ] pharmaceutical preparation as skin external preparations, and safety is moreover high, studying the matter far high [ of effectiveness ] wholeheartedly from the further conventional thing and inquiring, hydroquinone-alpha-D-glucopyranoside is found out as a \*\*\*\* compound for the purpose, and patent application has already been carried out (application for patent No. 43366 [ 2000 to ]). However, in order to acquire sufficient whitening effectiveness practical, the actual condition is that improvement in the further effectiveness is called for. Moreover, the amylase X-23 is indicated as an enzyme which performs sugar transition to the phenolic group of hydroquinone by alpha association (patent No. 2662667).

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Although various attempts are made in order to heighten the whitening effectiveness of the skin as mentioned above, it is not yet enough. This invention makes it the technical problem to offer the skin external preparations which can acquire the effectiveness it is conventionally [ of the same kind ] ineffective in elegance by

paying one's attention to the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose which has the remarkable whitening effectiveness, even if it uses independently, using together the matter which complements or promotes the effectiveness to said hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose, and considering as skin external preparations.

[0007]

[Means for Solving the Problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, as a result of inquiring wholeheartedly, by using together a specific component (it being hereafter indicated as an "auxiliary component") with a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose, even if this invention persons use independently, they find out improving remarkably the effectiveness of the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose higher than the conventional thing for whether your being Haruka of the whitening effectiveness, and came to complete this invention.

[0008] This invention Namely, an ascorbic acid and its derivative, a crude drug, and its extractives, Hydroxycarboxylic acid and its salt, an oil solubility glycyrrhiza extract, a gentian extract, A phenol derivative and its salt, a placenta extract, kojic acid, and its derivative, A glucosamine and its derivative, AZERAIN and its derivative, retinol, and its derivative, A pyridoxine and its derivative, a tocopherol and its derivative, the vitamin-E-nicotinate, Diisopropylamine dichloro acetate, chitosan, and its decomposition product, A caffeine acid derivative, a hydroxy cinnamic acid and its derivative, the Umbelliferae plant extract, The stem skin and its extract of the leaf of a mycelium culture and its extract, and vegetation and its extract, and vegetation, Hinokitiol, ginseng extractives, sulfur, a raw sugar extract, a molasses extract, A mucopolysaccharide, Teprenone, nordihydroguaiaretic acid, an ultraviolet ray absorbent, gamma-pyrone glycoside, the glycoside of a hide ROKISHI salicylic acid, the glycoside of hide ROKISHI salicylic-acid aliphatic series ester, biphenyl compound, ceramide, quality of the ceramide similar structure, and general formula  $R_{31}-O-(X-O)_n-R_{32}$  (that  $R_{31}$  and  $R_{32}$  are the same or the straight chain of different carbon numbers 1-12 --) branching or an annular alkyl group, and  $X$  -- the alkylene group of carbon numbers 1-12, and  $n$  -- 0 or 1,  $R_{31}$ , and the synthetic carbon number of  $R_{32}$  and  $X$  -- 10-32 -- it is -- the ether compound expressed -- Pantothenic acid and its derivative, a sodium hydrogensulfite, an anti-inflammatory agent, allantoin, and its derivative, A resorcinol derivative, amino acid and its derivative, an aminoethyl compound, An alkylene diamine carboxylic-acid derivative, a betaine derivative, an acyl methyl taurine, Fibronectin, an anti-tyrosinase activator, a HEDERAKO side, and its salt, Let skin external preparations characterized by the thing which is chosen from the Gymnema saponin and its salt, a beat saponin and its salt, an ellagic acid system compound and its alkali-metal salt, and a resorcinol derivative, and which contain a kind and a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose at least be a summary. Also let the above-mentioned skin external preparations obtained when a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose uses  $\alpha$ -amylase, and the above-mentioned skin external preparations whose  $\alpha$ -amylase is an amylase X-23 be summaries.

[0009]

[Embodiment of the Invention] The role which improves the whitening effectiveness of the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose in skin external preparations, or raises stability is played by using a kind together with a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose at least among the auxiliary components used for this invention. Below, the auxiliary component used for this invention is explained.

[0010] Among ascorbic acids, generally L-ascorbic acid is called vitamin C, and has a cell respiration operation, an enzyme activation operation, and a collagen formation operation according to the strong reduction operation, and has a melanin reduction operation. As a derivative of an ascorbic acid, for example Ascorbic-acid monostearate, Ascorbic-acid monoalkyl ester, such as ascorbic-acid monopalmitate and ascorbic-acid mono-olate Ascorbic-acid mono-phosphoric ester, an ascorbic-acid monoester derivative like ascorbic acid 2-sulfate, An ascorbic-acid diester derivative like ascorbic-acid JIRIN acid ester, such as ascorbic-acid distearate, ascorbic-acid dipalmitate, and ascorbic-acid diolate, Ascorbic-acid triester derivatives, such as ascorbic-acid trialkyl ester, such as ascorbic-acid tristearate, ascorbic-acid tripalmitate, and an ascorbic-acid trio rate, and ascorbic-acid Tori phosphoric ester, etc. are mentioned. When loadings are blended 0.01% of the weight or more into the skin external-preparations whole quantity, effectiveness shows up and a upper limit is about 10 % of the

weight.

[0011] As a crude drug, a mulberry (Mulberry bark), a peony, a Scutellaria root, chamomillae flos, An angericae radix, a rosemary, a Geranium thunbergii Sieb. et Zucc., a lithospermi radix, tea, the root of a kudzu, Amsonia elliptica, Glycyrrhiza, a loquat, bitter orange peel, a ginseng radix, paeoniae radix, hawthorn, Ophiopogonis tuber, ginger, \*\*\*\*, Magnolia obovata THUNB., gambir catechu, yellow gon, an aloe, the althea, a meadowsweet, watercress, A chinae cortex, a comfrey, a rosemary, a funnel, a sialid, Western saw grass (Achillea millefolium Linn'e (Compositae)), etc. are mentioned, and those extractives can be used similarly. In this invention with a crude drug and its extractives The entire plant of the above-mentioned crude drug, a root, a leaf, An immersion extract is carried out by the thing which dried as occasion demands and used the flower and the seed as impalpable powder or water, and/or the organic solvent. What used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out residue a \*\* exception, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object is said. loadings -- 0.0001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.01 - 10 % of the weight preferably 20% of the weight.

[0012] As hydroxycarboxylic acid, a glycolic acid, a lactic acid, a malic acid, a tartaric acid, a citric acid, a salicylic acid, a mevalonic acid, mevalonic-acid lactone, etc. are mentioned, and organic salt, such as metal salts, such as sodium, a potassium, and magnesium, and triethanolamine, 2-amino-methyl-1,3-propanediol, etc. is mentioned as the salt. loadings -- 0.0001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.001 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0013] An oil solubility glycyrrhiza extract is extracted from the glycyrrhiza (scientific name Glycyrrhizaglabra linne) which is a perennial herbaceous plant belonging to Leguminosae using extracting solvents, such as liquefied polyhydric alcohol, such as low-grade monohydric alcohol, such as methyl alcohol and ethyl alcohol, and glycerol, propylene glycol, 1, and 3-butylene glycol. although especially the method of preparation is not limited -- suitable solvents various for example, -- using -- warming from low temperature or a room temperature -- it is extracted in the bottom. It filters, after performing an extract for 2 to 10 hours, warming, using ethyl alcohol as an example of the desirable extract approach, the obtained filtrate is left for about further two - three days, and is ripened, and the method of filtering again is mentioned, and concentration desiccation may be carried out after performing a heating extract if needed. Thus, although it is the matter of the blackish brown which has a characteristic odor, and remains as it is in many cases and can use, the oil solubility glycyrrhiza extract obtained may be used after carrying out purification processing of deodorization, decolorization, etc. in the range which does not have effect in the effect, if required. As a means of purification processing, it can be used about the quality of an extract that what is necessary is just to use an activated carbon column etc., being able to choose as arbitration the usual purification means generally applied. although loadings are based on the quality of the extract to be used etc. -- 0.0001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.001 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0014] A gentian extract is extracted from the root and rhizome of the gentian (scientific name Gentiana litea linne (Gentianaceae)) which is the vegetation belonging to Gentianaceae using extracting solvents, such as liquefied polyhydric alcohol, such as low-grade monohydric alcohol, such as methyl alcohol and ethyl alcohol, and glycerol, propylene glycol, 1, and 3-butylene glycol. although especially the method of preparation is not limited -- suitable solvents various for example, -- using -- warming from low temperature or a room temperature -- it is extracted in the bottom. It filters, after performing an extract 50% for 2 to 10 hours, warming, using 1 and 3-butylene-glycol water solution as an example of the desirable extract approach, the obtained filtrate is left for about further two - three days, and is ripened, and the method of filtering again is mentioned, and concentration desiccation may be carried out after performing a heating extract if needed. although loadings are based on the quality of the extract to be used etc. -- 0.0001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.001 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0015] As a phenol derivative and its salt, the hydroquinone monoethyl ether, The hydroquinone

mono-n-propyl ether, hydroquinone mono-n-butyl ether, The hydroquinone mono-n-hexadecyl ether, the hydroquinone mono-n-octadecyl ether, p-ethylphenol, a p-n-propyl phenol, p-n-butylphenol, p-t-butylphenol, p-isopropyl phenol, p-hexadecyl phenol, p-octadecyl phenol, 4-isopropyl catechol monobutyl ester, 4-isopropyl catechol MONOHEPUTADEKA ester, etc. are mentioned. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 10 % of the weight preferably 20% of the weight.

[0016] A placenta extract means what used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out an immersion extract by water and/or the organic solvent, and carrying out residue a \*\* exception, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object from the placenta of animals, such as Homo sapiens, an ape, a cow, Buta, a sheep, and a mouse. Specifically, it is marketed as water solubility or oil solubility placental extract. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0017] As kojic acid and its derivative, diester, such as monoester, such as kojic acid, kojic acid glycoside, kojic acid monobuthylate, kojic acid MONOKA plate, kojic acid monopalmitate, kojic acid monostearate, and kojic acid mono-thinner MOETO and kojic acid mono-benzoate, and a kojic acid Djibouti rate, kojic acid dipalmitate, kojic acid distearate, kojic acid dioleate, etc. is mentioned. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.01 - 5 % of the weight still more preferably 0.01 to 10% of the weight preferably 30% of the weight.

[0018] As a glucosamine and its derivative, a glucosamine, glucosamine-6-phosphate, a glucosamine-6-sulfuric acid, etc. are mentioned. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0019] AZERAIN, an azelaic acid, etc. are mentioned as AZERAIN and its derivative. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0020] Generally retinol is called vitamin A 1 and has a normal maintenance operation of the skin and membrane. Retinal, a retinoic acid, etc. are mentioned as a derivative of retinol. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0021] A pyridoxine is one of the matter which has a vitamin-B6 operation. As a derivative of a pyridoxine, a pyridoxal, pyridoxamine, and pyridoxine-5'-pyridoxal phosphate-5'-phosphoric acid, a pyridoxamine-5'-phosphoric acid, pyridoxal phosphate, a pyridoxic acid, etc. are mentioned. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0022] A tocopherol accomplishes a group of a vitamin-E derivative, it is effective in prevention, a therapy, prevention, recovery of skin aging of the skin karatosis etc., etc., and these derivatives can also be used for it by this invention including the alpha-tocopherol, the beta-tocopherol, the gamma-tocopherol, and delta-tocopherol. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0023] As a derivative of the alpha-tocopherol, there is alpha-tocopheryl retinoate which is ester of vitamin A acid. The alpha-tocopherol in this case is a natural mixing tocopherol containing DL-alpha-tocopherol, D-alpha-tocopherol, or D-alpha-tocopherol, vitamin A acid is a retinoic acid (all-trans-retinoic acid), a 13-cis-retinoic acid, a 11-cis-retinoic acid, 9-cis-retinoic acids, or these mixed isomerism objects, and its ester of DL-alpha-tocopherol and an all-trans-retinoic acid is especially desirable.

[0024] The vitamin-E-nicotinate and diisopropylamine dichloro acetate have a circulation promotion operation and a cell activation operation, it not only urges elimination of a melanin, but prevent desiccation of epidermis, promote the metabolic turnover of the skin while they control the melanin generation by ultraviolet hazard, and they prevent aging of the skin by ultraviolet hazard. The vitamin-E-nicotinate and diisopropylamine dichloro acetate of loadings are 0.01 - 5 % of the weight among the skin external-preparations whole quantity, respectively.

[0025] Chitosan is the deacetylation object of a chitin and has beta-1 and 4-poly glucosamine structure. The decomposition product of chitosan processed enzymes, such as chitinase, to

chitosan, was acquired, and contains a glucosamine and its oligomer. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0026] the loadings of a caffeine acid derivative -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0027] As a hydroxy cinnamic acid and its derivative, a hydroxy cinnamic acid, caffeic acid, etc. containing p-coumarinic acid and p-coumaric acid are mentioned. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0028] With the Umbelliferae plant extract, a saposhnikovia root, a glehnia root, Notopterygii rhizoma, a cnidium rhizome, Angelica Dahurica Root, From the entire plant of the Umbelliferae vegetation, such as Ligusticum sinense Oliv., German \*\*, Peuceadanum praeruptorum Dunn, and Bupleurum chinense, a root, a leaf, a flower, and a seed What used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out an immersion extract by water and/or the organic solvent, and carrying out residue a \*\* exception, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object is said. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0029] A mycelium culture cultivates myceliums, such as a Western mushroom and MANNENTAKE, by the suitable culture medium, and when are based on liquid culture and it twists the culture medium to solid culture as it is, it means what dried the obtained mycelium as occasion demands and was used as impalpable powder. Moreover, the extract of a mycelium culture means what used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out an immersion extract by water and/or the organic solvent, and carrying out residue a \*\* exception from what made impalpable powder the above-mentioned mycelium culture medium, a mycelium, or this, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0030] As a vegetable leaf, leaves, such as an apple, Japanese andromeda, AMASHIBA, and Gymnema, can be mentioned, these are specifically dried as occasion demands, and it considers as impalpable powder. Moreover, that extract means what used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out an immersion extract by water and/or the organic solvent, and carrying out residue a \*\* exception from what made these leaves or this impalpable powder, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 20% of the weight.

[0031] As a vegetable stem skin, stem skins, such as an apple, a cherry, a pear, and a peach, can be mentioned, these are specifically dried as occasion demands, and it considers as impalpable powder. Moreover, that extract means what used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out an immersion extract by water and/or the organic solvent, and carrying out residue a \*\* exception from what made these stem skins or this impalpable powder, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0032] the loadings of hinokitiol -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0033] Ginseng extractives mean what used, dissolved and distributed the suitable solvent and diluted the extract obtained by carrying out an immersion extract by water and/or the organic solvent, and carrying out residue a \*\* exception from what made this impalpable powder according to a ginseng or the need, the things which removed the solvent from this extract, such impalpable powder, or the above-mentioned extract and a solvent removal object, and it is marketed. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of



the weight preferably 5% of the weight.

[0034] sulphuric loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0035] A raw sugar extract is a coloring matter component which presents brown, and desiccation powder is hygroscopicity, has an empyreuma slightly, and has bitterness a little. Although the process is indicated by JP,60-78912,A Raw sugar (brown sugar) or molasses (by-product produced from brown sugar in the process in which sugar is manufactured) is specifically dissolved in a suitable quantity of water. Make adsorbents, such as a polystyrene system resin adsorbent of a non-polarity, contact, and a coloring matter component is made to adsorb. After washing this adsorbent with water and fully removing sugar, the coloring matter component which stuck to the adsorbent is eluted in water alcohol of 20% or more of concentration etc., and concentration or freeze drying, evaporation to dryness, etc. are given, and it is obtained by recrystallizing as occasion demands and refining. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 5 % of the weight preferably 10% of the weight.

[0036] An oligosaccharide is a principal component, in molasses, with lower alcohol, such as a methanol and ethanol, it digests and a molasses extract is obtained maceration or by filtering and condensing after that and decolorizing. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 5 % of the weight preferably 10% of the weight.

[0037] A mucopolysaccharide has the effectiveness of improving a moisturization operation of the skin. As a mucopolysaccharide, hyaluronic acid, a chondroitin-4-sulfuric acid, a chondroitin-6-sulfuric acid, dermatan sulfate, heparin, or those salts are mentioned. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.01 - 5 % of the weight preferably 10% of the weight.

[0038] The chemical name of Teprenone is a geranyl geranyl acetone, and has a membrane protection restoration operation, a cell proliferation activation operation, a phospholipid composition promotion operation, etc. Moreover, it turns out that Teprenone has the operation which checks the tyrosinase activity which is the enzyme which biosynthesizes silverfish, buckwheat dregs, and the melanin used as a swarthy cause (JP,6-16532,A). loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 1.0 - 10 % of the weight still more preferably 0.5 to 10% of the weight preferably 20% of the weight.

[0039] Generally, nordihydroguaiaretic acid is matter known as an anti-oxidant or a lipoxygenase inhibitor, and is applied to cosmetics, medical supplies, etc. for the purpose of antioxidizing or drugs stabilization. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 5 % of the weight preferably 10% of the weight.

[0040] Although the ultraviolet ray absorbent of arbitration currently used widely by the conventional skin external preparations can be used as an ultraviolet ray absorbent, it will be as follows if the typical compound of such an ultraviolet ray absorbent is illustrated.

[0041] (1) Benzoic-acid system ultraviolet ray absorbent p-aminobenzoic-acid (it omits Following PABA), PABA mono-glycerol ester, N, and N-dipropoxy PABA ethyl ester, N, and N-diethoxy PABA ethyl ester, N, and N-dimethyl PABA ethyl ester, N, and N-dimethyl PABA butyl ester, N, and N-dimethyl PABA amyl ester, N, and N-dimethyl PABA octyl ester [0042] (2) Anthranilic-acid system ultraviolet ray absorbent gay menthyl-N-acetyl anthranilate [0043] (3) A salicylic-acid system ultraviolet ray absorbent amyl SARISHI rate, menthyl salicylate, gay menthyl salicylate, an octyl SARISHI rate, a phenyl SARISHI rate, a benzyl SARISHI rate, p-isopropanol phenyl SARISHI rate [0044] (4) Cinnamic acid system ultraviolet ray absorbent octyl cinnamate, ethyl-4-isopropyl cinnamate, Methyl -2, 5-diisopropyl cinnamate, ethyl -2, 4-diisopropyl cinnamate, Methyl -2, 4-diisopropyl cinnamate, propyl-p-octyl methoxycinnamate, Isopropyl-p-octyl methoxycinnamate, isoamyl-p-octyl methoxycinnamate, Isopropyl-p-octyl methoxycinnamate, isoamyl-p-octyl methoxycinnamate, Octyl-p-octyl methoxycinnamate (2-ethylhexyl-p-octyl methoxycinnamate), 2-ethoxyethyl-p-octyl methoxycinnamate, cyclohexyl-p-octyl methoxycinnamate, They are KISHIRU-alpha-cyano-beta-phenyl cinnamate and glyceryl mono--2-ethyl hexa noil-JIPARA octyl methoxycinnamate [0045] to ethyl-alpha-cyano-beta-phenyl cinnamate and 2-ethyl. (5) The benzophenone system ultraviolet ray absorbent 2, 4-dihydroxy benzophenone, 2 and 2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone, 2, and 2'-dihydroxy -4, a



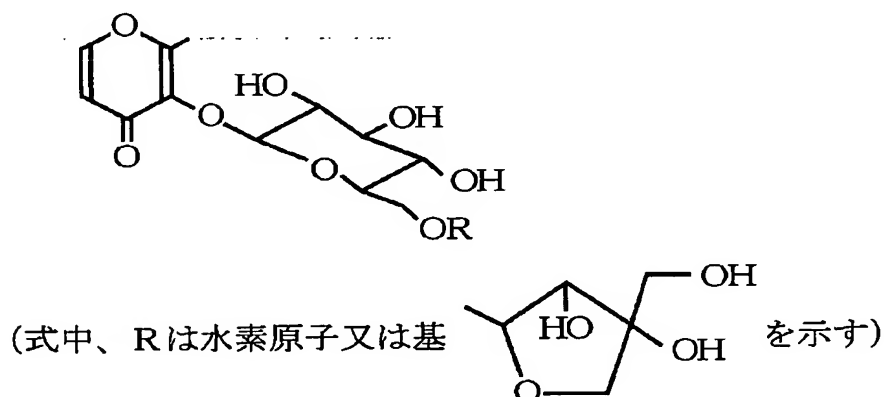
4'-dimethoxy benzophenone, A 2, 2', 4, and 4'-tetra-hydroxy benzophenone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, A 2-hydroxy-4-methoxy 4'-methyl benzophenone and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonate, They are KISHIRU-4'-phenyl-benzophenone-2-carboxylate, 2-hydroxy-4-n-octoxybenzophenone, and a 4-hydroxy-3-carboxy benzophenone [0046] to 4-phenylbenzo phenon and 2-ethyl. (6) Other ultraviolet ray absorbent 3-(4'-methyl benzylidene)-d, l-camphor, 3-benzylidene - d, l-camphor, urocanic acid, urocanic acid ethyl ester, 2-phenyl-5-methylbenzoxanol, 2, and 2'-hydroxy-5-methylphenyl benzotriazol, 2-(2'-hydroxy-5'-t-octyl phenyl) benzotriazol, 2-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl) benzotriazol, dibenzalazine, dianisoyl methane, 4-methoxy-4'-t-butyl dibenzoylmethane, 5-(3 and 3-dimethyl-2-NORUBORUNIRIDEN)-3-pentane-2-ON [0047] loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.5 - 8 % of the weight preferably 10% of the weight. If there are too few these loadings, they cannot prevent suntan, but it becomes the inclination for the whitening effectiveness of a hydroquinone-alpha-D-glucose to be offset, and if many [ conversely / too ], they will serve as an inclination which spoils the stability of skin external preparations.

[0048] gamma-pyrone glycoside is maltol-3-O which has the operation which prevents the silverfish by suntan, and buckwheat dregs, and is expressed with a general formula 1. -(6'-O-APIOSHIRU)- It is a glucoside or a maltol-3-O-glucoside, for example, what was extracted by column chromatography, preparative isolation HPLC, thin-layer chromatography, etc. from the kudzu extract can be used. loadings -- 0.00001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.0001 - 1 % of the weight preferably 2.5% of the weight.

[0049]

[Formula 1]

一般式 1

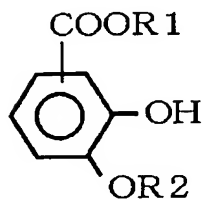


[0050] The glycoside of a hide ROKISHI salicylic acid and the glycoside of hide ROKISHI salicylic-acid aliphatic series ester have the operation which discovers the whitening effectiveness excellent in the synergism with a hydroquinone-alpha-D-glucose, and are expressed with general formulas 2, 3, and 4. These glycosides can be obtained by making a hide ROKISHI salicylic acid or hide ROKISHI salicylic-acid aliphatic series ester, and the acetylation object (or the aceto BUROMO ghost of sugar like the aceto BUROMO glucose) of sugar like a PENTA acetyl glucose react under existence of an acid catalyst. loadings -- 0.001- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 7 % of the weight preferably 20% of the weight.

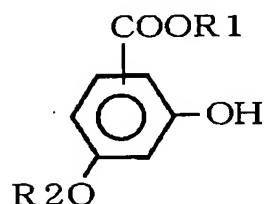
[0051]

[Formula 2]

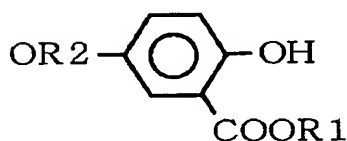
## 一般式 2



## 一般式 3



## 一般式 4



[0052] R1 is the straight chain of the saturation of a hydrogen atom and carbon numbers 1-20, or partial saturation, or the hydrocarbon group of branching among a general formula 2-4, and R2 is sugar residue.

[0053] The example of the above-mentioned glycoside 3-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic acid, 3-beta-D-Glucopyranosyloxy methyl salicylate, 3-beta-D-Glucopyranosyloxy ethyl salicylate, 3-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid propyl, 3-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid isopropyl, 4-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic acid, 4-beta-D-Glucopyranosyloxy methyl salicylate, 4-beta-D-Glucopyranosyloxy ethyl salicylate, 4-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid propyl, 4-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid isopropyl, 5-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic acid, 5-beta-D-Glucopyranosyloxy methyl salicylate, 5-beta-D-Glucopyranosyloxy ethyl salicylate, 5-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid propyl, 5-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid isopropyl, 6-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic acid, 6-beta-D-Glucopyranosyloxy methyl salicylate, 6-beta-D-Glucopyranosyloxy ethyl salicylate, 6-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid propyl, 6-beta-D-Glucopyranosyloxy salicylic-acid isopropyl, a 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-3-hydroxybenzoic acid, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-3-hydroxybenzoic-acid methyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-3-hydroxybenzoic-acid ethyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-3-hydroxybenzoic-acid propyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-3-hydroxybenzoic-acid isopropyl, A 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-4-hydroxybenzoic acid, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-4-hydroxybenzoic-acid methyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-4-hydroxybenzoic-acid ethyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-4-hydroxybenzoic-acid propyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-4-hydroxybenzoic-acid isopropyl, A 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-5-hydroxybenzoic acid, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-5-hydroxybenzoic-acid methyl, They are 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-5-hydroxybenzoic-acid ethyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-5-hydroxybenzoic-acid propyl, 2-beta-D-Glucopyranosyloxy-5-hydroxybenzoic-acid isopropyl, etc.

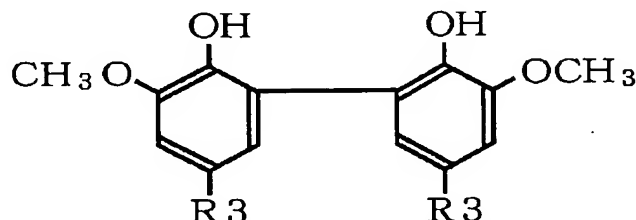
[0054] A biphenyl compound has the tyrosinase activity inhibition effectiveness and melanin generation depressor effect, and is expressed with general formulas 5 and 6. Specifically,

DEHIDOROJI creosol, a DEHIDOROJI eugenol, a tetrahydro magno roll, etc. are mentioned. loadings -- 0.0001-- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.001 - 5 % of the weight preferably 20% of the weight.

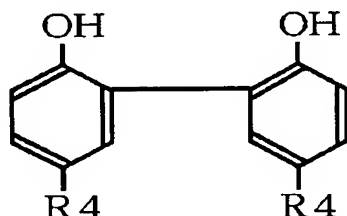
[0055]

[Formula 3]

一般式 5



一般式 6



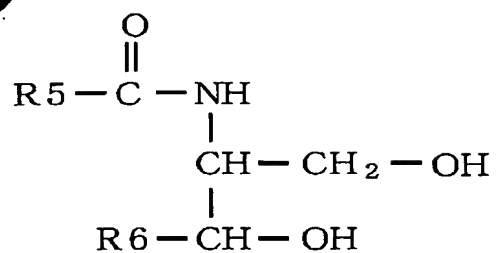
[0056] R3 is CH3, C2H5, C3H7, CH2OH, C3H6OH, and CH2 CH=CH2 among a general formula 5 and 6, and R4 is the straight chain of a hydrogen atom and carbon numbers 1-8, or the saturated hydrocarbon radical of branching.

[0057] Ceramides and the quality of the ceramide similar structure have effectiveness, such as the moisturization to the skin, adaptability, whitening, anti-inflammation, antioxidation, and circulation promotion, ceramides are expressed with a general formula 7, and the quality of the ceramide similar structure is expressed with general formulas 8, 9, 10, 11, and 12. ceramides and the quality of the ceramide similar structure -- one sort of either or both sides, or two sorts or more -- combining -- it can use -- the loadings -- 0.01-- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 10 % of the weight more preferably 0.01 to 20% of the weight 50% of the weight. If it is within the limits of these loadings, it will become good in respect of a feeling of use, a moisturizincy effect, surface deterioration prevention and an improvement effect, and stability.

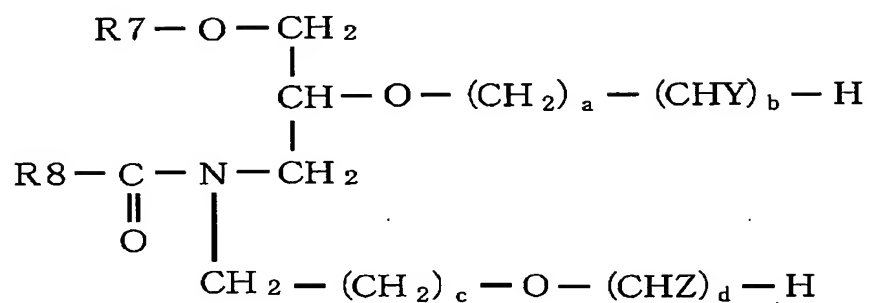
[0058]

[Formula 4]

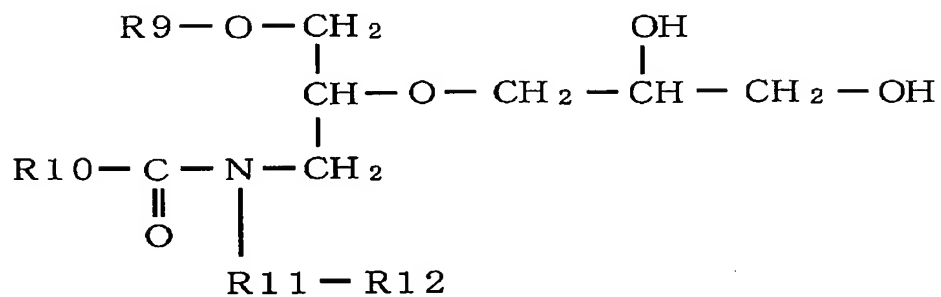
一般式 7



一般式 8



一般式 9



[0059]

[Formula 5]

$$\begin{array}{c}
 \text{R9a} - \text{O} - \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{CH} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{H} - \text{N} - \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{R11a} - \text{R12b}
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R9} - \text{O} - \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{CH} - \text{OH} \\
 | \\
 \text{R10} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \\
 || \quad | \\
 \text{O} \quad \text{R11a} - \text{R12b}
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R9} - \text{O} - \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{CH} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH} \\
 | \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R10} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{O} \\
 || \quad | \quad \quad \quad | \\
 \text{O} \quad \quad \quad \text{R11} - \text{R12b} \\
 \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{CH}_2
 \end{array}$$

[http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran\\_web.cgi\\_ejje](http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_ejje)

hydrogen atom. R9a is the hydrocarbon group by which carbon numbers 4-40 may be hydroxylated among a general formula 10, R11a is the straight chain of carbon numbers 3-6, or the alkylene group of branching, and R12a is the straight chain of carbon numbers 1-12, or the alkoxy group of branching. R9, R10, R10a, and R12a are the same as the above among a general formula 11. R9, R10, and R11 are the same as the above among a general formula 12, R12b is straight chain [ of a hydrogen atom or carbon numbers 1-12 ], alkoxy group [ of branching ] or 2, and 3-dihydroxy propyloxy radical, and R12b is a hydrogen atom when R11 is single bond.

[0061] The ether compound expressed with general formula  $R_{21}-O-(X-O)_n-R_{22}$  has the operation which raises the percutaneous absorption of the skin external preparations of this invention, and, moreover, does not give skin irritation. Among this general formula, even if R22 are the same as R21, they may differ. carbon numbers 1-12 -- desirable -- 2-22 -- more -- desirable -- the straight chain of 3-20 -- It is branching or an annular alkyl group, and that to which especially two or more one side [ at least / two ] of R21 and R22 branched is desirable. Specifically A methyl group, butyl, n-butyl, n-decyl group, n-dodecyl, n-tetradecyl radical, n-octadecyl radical, n-ray KOSHIRU radical, an n-tetra-KOSHIRU radical, 1-methylpropyl radical, 3-methyl hexyl group, 2-methyl heptadecyl radical, 1, 3-dimethyl butyl, 1, 3-dimethyl pentyl radical, a cyclopentyl group, etc. are mentioned. X -- carbon numbers 1-12 -- it is the alkylene group of 1-8 preferably, and, specifically, a methylene group, ethylene, a butylene radical, etc. are mentioned. In addition, as for R21 and the sum total carbon number of R22 and X, 10-32 are indispensable, and they are 12-28 preferably. n -- 0 or 1 -- it is 0 preferably.

[0062] this ether compound can come out of and manufacture the approach of returning the acetal or the ketal which generates from the approach of returning the allyl compound ether obtained by the well-known approach, for example, the direct etherifying method of corresponding alcohol and alkyl halide, the addition reaction of the corresponding alcohol and the corresponding olefin under Lewis-acid catalyst existence, and the addition reaction of the corresponding alcohol and the alkyl halide under an alkali catalyst, corresponding alcohol, an aldehyde, or a ketone etc. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 10 % of the weight more preferably 0.01 to 20% of the weight 50% of the weight.

[0063] Pantothenic acid has the whitening effectiveness of the skin, and also is one of the vitamin B group, and is matter which demonstrates effectiveness also to stabilization of the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose in skin external preparations. As the derivative, a pantethine-S-sulfonic acid, a 4'-phospho pantethine-S-sulfonic acid, pantethine, glucopyranosyl pantothenic acid, etc. are mentioned. Moreover, these can also be used in the form of not only a free acid but a salt. As a salt, although an organic-acid salt and an inorganic-acid salt are mentioned widely, an alkali-metal salt and an alkaline-earth-metal salt are desirable. It is 0.1 - 3 % of the weight in the skin external-preparations whole quantity preferably 0.001 to 5% of the weight, and is made, as for loadings, for the weight ratio of hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose:pantothenic acid and/or its derivative to be set to 1:0.5-5 preferably [ it is desirable and ] to 1:0.1-10 and a pan 1:0.1 or more.

[0064] Although the sodium hydrogensulfite is known as matter which demonstrates effectiveness to stabilization of the arbutin in skin external preparations (patent No. 2107858), it demonstrates effectiveness with the same said of a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose. loadings -- a weight ratio -- it is -- a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose:sodium hydrogensulfite -- 1:0.0001-1 -- it is made to be preferably set to 1:0.001-0.1

[0065] Into the auxiliary component in this invention, for a certain reason, having the operation which does a bad influence, such as causing inflammation to the skin, is also used for an anti-inflammatory agent in order to prevent this. As an anti-inflammatory agent, application on the skin is possible, and although it is not restricted especially if it has anti-inflammatory activity, oxybenzone, tranexamic acid and its derivative, epsilon-aminocaproic acid, glycyrrhizic acid, an azulene, the admiration light corpuscle No. 301, the admiration light corpuscle No. 401, diphenhydramine hydrochloride, adenosine phosphate, calamine, lithospermiradix extractives, sagebrush extractives, the Sanguisorba officinalis extractives, aminocaproic acid, bisabolol, etc. are mentioned, for example. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 2 % of the weight preferably 2% of the weight.

[0066] Allantoin is used for the remedy of many diseases of dermatology, and acts to a wound therapy, surface deterioration prevention, etc. of the skin effectively. As a derivative of allantoin, dihydroxy aluminum ARANTOINETO, chloro hydroxy aluminum ARANTOINETO, etc. are mentioned. loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 3 % of the weight preferably 5% of the weight.

[0067] Amino acid is used in order to recover hydration on the epidermis aged and hardened, and basic amino acid, such as acidic amino acid, such as neutral amino acid, such as a glycine, a serine, a cystine, an alanine, a threonine, a cysteine, a valine, a phenylalanine, a methionine, a leucine, a thyrosin, BURORIN, an isoleucine, a tryptophan, and hydroxy BURORIN, an aspartic acid, an asparagine, a glutamine, and glutamic acid, an arginine, a histidine, and a lysine, is mentioned. As an amino acid derivative, oligopeptides, such as guru TACHIN, carnosine, gram SHIGINS, Tyrocidine A, and Tyrocidine B, the gamma-aminobutyric acid, the gamma-amino-beta-hydroxybutyric acid, and its salt other than an acyl sarcosine, the salt and acyl glutamic acid, its salt, the acyl-beta-alanine, the salt, a glutathione and a pyrrolidone carboxylic acid, and its salt are mentioned. since it is hard coming to prevent deterioration of about [ that improvement in effectiveness is not found ] and amino acid even if the heat insulation effect over the skin is weak and there are, when there are too few loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.05 - 10 % of the weight preferably 20% of the weight. [ too many ]

[0068] It surface-deterioration-prevents and improves, and an aminoethyl compound is somber, is used for an improvement, and is expressed with  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$  (X is  $-\text{SO}_2\text{H}$  or  $-\text{SO}_2\text{SH}$ ). loadings -- the inside of the skin external-preparations whole quantity -- 0.001 - 0.3 % of the weight is preferably suitable 0.0001 to 1.0% of the weight.

[0069] It uses in order to raise the preservation stability of skin external preparations, and an alkylene diamine carboxylic-acid derivative has alkaline-earth-metal salts, such as alkali-metal salts, such as the Na and K, and Li salt, and calcium, Mg, ammonium salt, an especially desirable alkanol salt, etc., and is Na salt more preferably. [ ethylenediaminetetraacetic acid, and ] loadings -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.05 - 0.5 % of the weight preferably 0.5% of the weight.

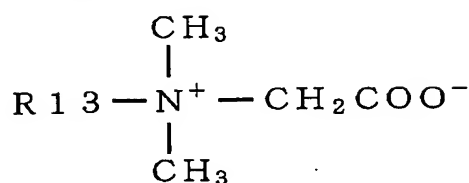
[0070] A betaine derivative has the 2-alkyl-1-carboxymethyl-1-hydroxyethyl-2-imidazoline expressed with the alkyl dimethylamino acid which uses as an endermic accelerator of a hydroquinone-alpha-D-glucose and is expressed with a general formula 13, and a general formula 14, N-(3-acylamino propyl)-N expressed with a general formula 15, N-dimethylamino acetic acid, N-alkyl-N expressed with a general formula 16, and a desirable N-dimethyl-3-amino-2-hydroxy propane sulfonic acid.

[0071] [0072] which also uses an acyl methyl taurine as an endermic accelerator of a hydroquinone-alpha-D-glucose, and is expressed with a general formula 17

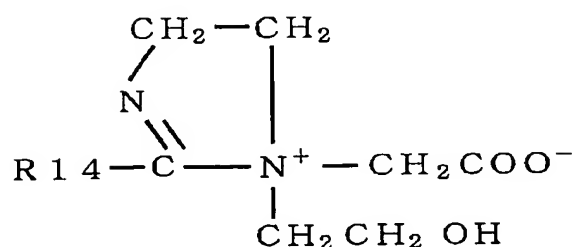
[Formula 6]



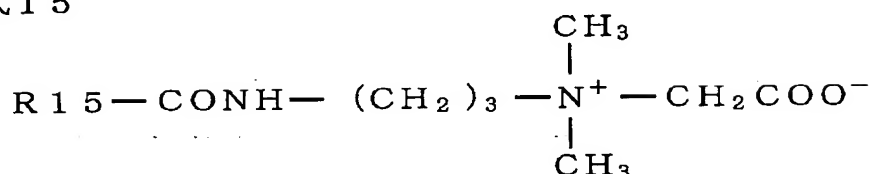
一般式 1 3



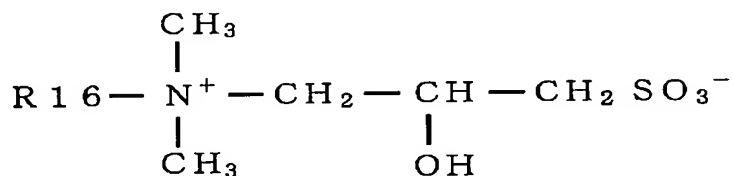
一般式 1 4



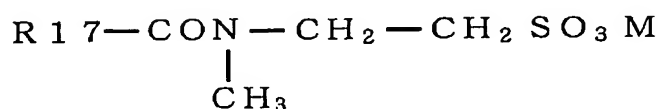
一般式 1 5



一般式 1 6



一般式 1 7



[0073] R13 and R16 express the straight chain of the carbon atomic numbers 8-24, or the alkyl group of branching among general formulas 13, 14, 15, and 16 and 17, R14, R15, and R17 express the straight chain of the carbon atomic numbers 7-23, or the alkyl group of branching, and M expresses univalent or divalent a metal, ammonium, alkanolamine, or a hydrogen atom.

[0074] the loadings of a betaine derivative and an acyl methyl taurine -- both sum total -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 20 % of the weight preferably 30% of the weight.

[0075] Fibronectin (cold insoluble globulin) has the effectiveness of raising the whitening

effectiveness of the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose in this invention. As for loadings, 0.000001 - 0.1 % of the weight in the skin external-preparations whole quantity is suitable.

[0076] An anti-tyrosinase activator is used in order to increase the anti-tyrosinase activity of a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose, or in order for the skin external preparations of this invention to give high anti-tyrosinase activity by the synergism with a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose. as an anti-tyrosinase activator -- the cultured cell (the root of sprout <<seedling>> of a Madagascar periwinkle --) of a Madagascar periwinkle (*Catharanthus roseus* L.) A cell population or explants, such as a hypocotyl, a cotyledon, a root of a mature object, a stem, a petiole, a flower, and pollen [ whether a callus is guided by the culture medium which added the plant growth regulator containing plant hormone, such as auxin and cytokinin, and ] Neoplasm tissue is created using AKURO bacterium tow MEFASHIENSU (*Agrobacterium tomei*faciens), AKURO bacterium RIZOGENESU (*Agrobacterium rhizogenes*), etc. a callus or neoplasm tissue -- a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose content culture medium (the Murashige-SUKUMU culture medium --) A RINSUMA year-SUKUMU culture medium, the White culture medium, the Gamborg culture medium, a niche culture medium, The transparence liquid originating in the homogenate of the culture cultivated and obtained by the Heller culture medium, the SHIENKU-Hildebrand culture medium, the niche-niche culture medium, a KOREN Bachar SHUMITTO culture medium, etc. or its dry matter is used. What is necessary is just to let loadings be the amount which shows desired anti-tyrosinase activity.

[0077] A HEDERAKO side (Hederacoside) raises the whitening effectiveness by the synergism with the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose of this invention. It is the triterpenoid saponin obtained from the *Aphananthe aspera* rosin (en MEIHI: *Sapindus mukurossi* Gaertn.) or the extract of an akebi (*Akebia quinata*: *Akebia quinata* Decne.), and as the salt, there are alkali-metal salts, such as Na salt and K salt, ammonium salt, a basic-amino-acid salt, an alkanolamine salt, ester, etc., and these may be used with an extract. loadings -- the inside of the skin external-preparations whole quantity -- 0.1 - 5 % of the weight is preferably suitable 0.001 to 20% of the weight.

[0078] The Gymnema saponin (Gymnemasaponin) raises the whitening effectiveness by the synergism with the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose of this invention. It is the triterpenoid saponin obtained from a gimlet my throat ram and the extract of *Asclepiadaceae* *Gymnema* *Silvester* of India origin (*Gymnema sylvestre* R.Br.), and as the salt, there are alkali-metal salts, such as Na salt and K salt, ammonium salt, a basic-amino-acid salt, an alkanolamine salt, ester, etc., and these may be used with an extract. loadings -- the inside of the skin external-preparations whole quantity -- 0.1 - 5 % of the weight is preferably suitable 0.001 to 20% of the weight.

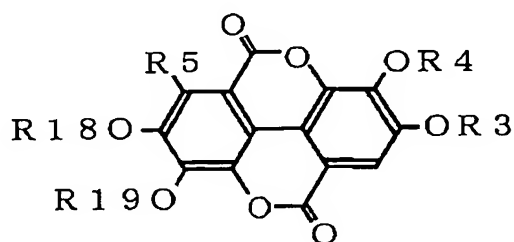
[0079] A beat saponin raises the whitening effectiveness by the synergism with the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose of this invention. It is the oleanolic acid glycoside obtained from the extract of the *Chenopodiaceae* \*\*\*\*\*, and as the salt, there are alkali-metal salts, such as Na salt and K salt, ammonium salt, a basic-amino-acid salt, an alkanolamine salt, ester, etc., and these may be used with an extract. loadings -- the inside of the skin external-preparations whole quantity -- 0.1 - 5 % of the weight is preferably suitable 0.001 to 20% of the weight.

[0080] An ellagic acid system compound is for raising the mothball stability of the skin external preparations of this invention, and is expressed with a general formula 18. Na salt and K salt are mentioned as an alkali-metal salt of an ellagic acid system compound. loadings -- the inside of the skin external-preparations whole quantity -- 0.05 - 10 % of the weight is preferably suitable 0.001 to 30% of the weight.

[0081]

[Formula 7]

一般式 18

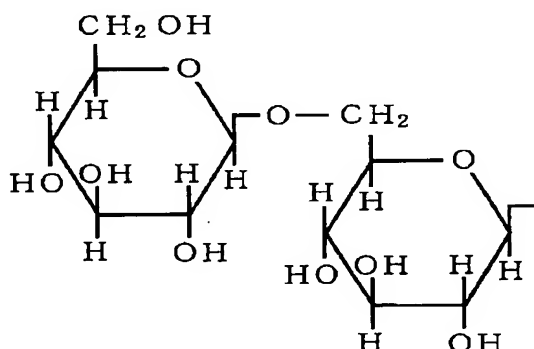


[0082] R18, R19, R20, and R21 among a general formula 18 Hydrogen atom and alkyl group [ of carbon numbers 1-20 ] <<, for example, a methyl group, an ethyl group, >>, such as a propionyl radical, >> and acyl group [ of carbon numbers 1-20 ] <<, for example, acetyl groups, such as a propyl group, - Polyoxyalkylene group <<, for example, the polyoxyethylene radical, 2 or 3, and n are indicated to be for  $C_mH_{2m}-OnH$  <<m by one or more integers and >> especially with desirable 5-40, It is the sugar residue shown by polyoxypropylene radical>> and the general formula 19, and even if these are the same, they may differ mutually. R22 is a hydrogen atom, a hydroxyl group, and the alkoxy group of carbon numbers 1-8.

[0083]

[Formula 8]

一般式 1 9



[0084] An ellagic acid system compound and the example of the alkali-metal salt Ellagic acid, 3, 4-G o-methyl ellagic acid, 3, and 3'-G o-methyl ellagic acid, 3, 3', 4-tree o-methyl ellagic acid, 3, 3', and 4 and 4 -- 'tetra--o-methyl-5-methoxy ellagic acid, 3-o-ethyl-4-o-methyl-5-hydroxy ellagic acid, AMURITOSHIDO (Amritoside), and these alkali-metal salts are mentioned. These ellagic acid system compounds A strawberry, a tare (Caesalupinia Spinosa), Eucalyptus material (Eucalyptus), an apple, poison Deutzia (KORIARIA YAPONIKA), A RAJIATA pine, Arctostaphylos uva-ursi, a pomegranate, AMMAROKU, UKYUUYOU, en FUYOU, Guy JICHA, KAKOUJUYOU, chebulae fructus, KIJU, Ken Jin, KOUNAKA, SANUKYU curcmae rhizoma, SANUKYUUYOU, SHUUFUUBOU, SENKUTSUSAI, Sow gene low KANSOU, a die leopard sow, dough MOUANYOU, HAOUBEN, Van SEKIRYUUKAN, van pomegranate bark, BOUKA, gall, YATOUSEIKA, contest a RYUUGA sow [ contest a you can / YATOUSEIHI and /, you can BOKUHI a you can yaw, and ], van SEKIRYUUYOU, and UKYUU -- me -- it can obtain from the natural product of a pair, Cyd Cong, CHINSHUUSOU, a Geranium thunbergii Sieb. etZucc., etc.

[0085] A resorcinol derivative has a circulation promotion operation and a cell activation operation, it not only urges elimination of a melanin, but prevents desiccation of epidermis, promotes the metabolic turnover of the skin while it controls the melanin generation by ultraviolet hazard, and it prevents aging of the skin by ultraviolet hazard. As an example, 4-n-ethyl resorcinol, 4-n-butyl resorcinol, 4-n-hexylresorcinol, 4-isoamylresorcinol, etc. are mentioned. loadings -- the inside of the skin external-preparations whole quantity -- 0.01 - 10 % of the weight is preferably suitable 0.0001 to 20% of the weight.

[0086] Although the above-mentioned auxiliary component has the effectiveness of being altogether used together with a hydroquinone-alpha-D-glucose and raising the whitening effectiveness of the skin about what is not being mentioned especially, it has some which serve as the effectiveness which raises the stability and the safety as drugs other than this effectiveness. Any auxiliary component can also be fluctuated depending on extent of the effectiveness expected, although the hydroquinone-alpha-D-glucose in skin external preparations is not affected, stability with the passage of time is also good and the high whitening effectiveness can be demonstrated, when it uses together with a hydroquinone-alpha-D-glucose if it is the range of the above-mentioned loadings. In addition, the above-mentioned

auxiliary component can be used combining a kind, i.e., a kind, or two sorts or more of matter at least.

[0087] Next, the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose used for this invention is explained. A hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose is the compound carried out  $\alpha$  association at the phenolic group of hydroquinone.  $\beta$  association, although it is supposed that the arbutin carried out has the whitening effectiveness of the skin and it is widely used as skin external preparations, D-glucose is the compound excellent also in the safety to the skin, or the stability with the passage of time as drugs at the phenolic group of hydroquinone, in a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose's having the whitening effectiveness superior to arbutin.

[0088] the loadings of a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose -- 0.01- in the skin external-preparations whole quantity -- it is 0.1 - 10 % of the weight still more preferably 0.05 to 20% of the weight preferably 30% of the weight.

[0089] About the process of a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose, although compounding chemically is also possible, of course, especially when manufacturing a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose, it can obtain by the approach of \*\*\*\*\* (ing) hydroquinone using the enzyme originating in bacteria etc. For example, it can obtain by sucrose FOSUHORIRAZE of the *Leuconostoc mesenteroides* origin, using a sucrose as a sugar donator. Furthermore, *Bacillus* It can obtain by the  $\alpha$ -amylase of the *subtilis* origin, using soluble starch as a sugar donator, and especially according to the amylase X-23, it is obtained advantageously industrially.

[0090] How to obtain the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose in this invention using the amylase X-23 which is the  $\alpha$ -amylase of *Bacillus subtilis* is explained. An amylase X-23 has the operation which performs sugar transition to the OH radical in a phenols marginal compound by  $\alpha$  association while disassembling glucan with  $\alpha$ -1 and 4 association, in case a phenols marginal compound and glucan with  $\alpha$ -1 and 4-association exist in coincidence. The optimal pH at the time of performing sugar transition is 5-8, is stabilized at 30-70 degrees C in pH5.5, and can perform sugar transition. For details, it is indicated by the patent No. 2662667 official report.

[0091] Although other components usually used for skin external preparations other than the above-mentioned component, such as cosmetics and drugs, for example, oil, an antioxidant, a surfactant, a moisturizer, humidity material, perfume, water, alcohol, a thickener, antiseptics, a coloring material, powder, drugs, a chelating agent, pH regulator, etc. can be suitably blended with the skin external preparations of this invention if needed, these must be used within quantitative and qualitative limits which do not spoil the effectiveness of this invention.

[0092] Moreover, the pharmaceutical form of the skin external preparations concerning this invention is arbitrary, for example, can take the pharmaceutical form of arbitration, such as emulsification systems, such as solubilization systems, such as face toilet and a lotion, a milky lotion, and a cream, or ointment, a thickening gel system, dispersion liquid, and powder.

[0093] When the pharmaceutical form of skin external preparations is made into a lotion, a milky lotion, a thickening gel system, etc., Also especially in the above-mentioned component, the gum arabic among thickeners, a tragacanth gum, Galactan, Cyamoposis Gum, carrageenan, pectin, a KUINSU seed (quince) extract, Microorganism system giant molecules, such as vegetable system giant molecules, such as fucus powder, xanthan gum, a dextran, and the Bull Run, Animal system macromolecules, such as a collagen, casein, albumin, and gelatin, Starches, such as carboxymethyl starch and methyl hydroxy starch Methyl cellulose, a nitrocellulose, ethyl cellulose, methyl hydroxypropylcellulose, Hydroxyethyl cellulose, a cellulose sulfate, hydroxypropylcellulose, The celluloses in a carboxymethyl cellulose, crystalline cellulose, the end of a cellulose, etc. Polyvinyl alcohol, polyvinyl methyl ether, a polyvinyl pyrrolidone, A vinyl system macromolecule, polyacrylic acid, and its salts, such as a carboxyvinyl polymer, Organic system thickeners, such as acrylic giant molecules, such as poly acrylic imide, glycyrrhizic acid, and an alginic acid, It is desirable to blend lower alcohol, such as ethanol and isopropanol, at the point of increasing effectiveness, among the water-soluble thickener which consists of inorganic system thickeners, such as a bentonite, hectorite, Ravona Ito, aluminum silicate magnesium, and a silicic anhydride, etc., and alcohol. Although a water-soluble thickener is 0.1 - 3 % of the weight preferably 0.01 to 5% of the weight among the skin external-preparations whole quantity and

lower alcohol of loadings is 0.3 – 35 % of the weight, as for the compounding ratio (weight ratio) of the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose in skin external preparations, and lower alcohol, being referred to as 3:1–1:3 is desirable.

[0094]

[Example] The hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose used in the following examples is obtained by making an amylase X-23 act on the bottom of existence of hydroquinone and maltopentaose. In addition, the following loadings are weight %s.

example 1 face toilet -- according to the following formula, face toilet was manufactured with the conventional method.

Propylene glycol 5.0 Ethanol 14.0 POE(20) oleyl ether 0.5 Hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 0.5 2-hydroxy-4-methoxybenzo Phenon-5-sulfonic-acid sodium 0.1 Methylparaben 0.1 Citric acid 0.01 Citric-acid soda 0.1 Chamomillae flos extractives 2.0 Water-soluble placental extract 2.0 Hyaluronate sodium 0.3 Perfume 0.05 Ion exchange water Remainder [0095] example 2 a milky lotion -- according to the following formula, the milky lotion was manufactured with the conventional method.

Stearin acid 3 Cetyl alcohol 2 Vaseline 5 Liquid paraffin 10 Polyoxyethylene (10) mono-oleate 2 Polyethylene glycol 1500 3 Triethanolamine 1 Hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 5 Pantethine-S-sulfonic-acid sodium 10 N and N-dimethyl PABA octyl ester 5.0 Hydroquinone monomethyl ether 0.01 Sodium hydrogensulfite 1.0 Azelaic acid 0.2 Pyridoxine 0.2 Ion exchange water Remainder Perfume Optimum dose Antiseptics Optimum dose [0096] example 3 a cream -- according to the following formula, the cream was manufactured with the conventional method.

Propylene glycol 5.0 yellow bees wax 4.0 cetyl alcohol 5.0 reduction lanolin 5.0 squalane 36.0 glyceryl monostearate 2.0 POE(s) (20) sorbitan monolaurate 2.0 methylparaben A 0.1 ethylparaben 0.15 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 1.0 allantoin 3.0 angericae-radix extractives 0.2 raw-sugar extract 1.0 Teprenone 1.0 kojic acid 1.0 perfume 0.1 ion exchange water Remainder [0097] example 4 a pack -- according to the following formula, the pack was manufactured with the conventional method.

Polyvinyl alcohol 16.0 polyethylene glycols 4.0 propylene glycols 7.0 ethanol 11.0 methylparaben A 0.1 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 7.0 dihydroxy aluminum ARANTOINETO 3.0 ascorbic acids 1.0 nordihydroguaiaretic acid 5.0 citric acids 0.3 sodium citrates 0.7 perfume 0.1 ion exchange water Remainder [0098] Example 5 Scull BUTORIMENTO (scalp \*\* charge of makeup) According to the following formula, the SUKARUBU treatment was manufactured with the conventional method.

1, three butylene glycols 6.0 polyethylene glycols 4.0 ethanol 11.0 POE(s) (60) hydrogenated castor oil 2.0 caustic potash 0.05 carboxyvinyl polymers 0.22-hexyl DESHIRU palmitate 11.0 squalane 5.0 yellow bees wax 0.5 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 10.0 allantoin 4.0 antiseptics 0.2 perfume 0.1 ion exchange water Remainder [0099] example 6 ointment -- according to the following formula, ointment was manufactured with the conventional method.

Vaseline 40.0 stearyl alcohol 15.0 haze wax 15.0 POE(s) (10) olate 0.25 glyceryl monostearate A 0.25 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 6.0 allantoin 1.0 sorbitols 5.0 pro bilene glycol 5.0 gentian extract 0.3 ion exchange water Remainder [0100] example 7 powder -- according to the following formula, powder was manufactured with the conventional method.

Tranexamic acid 0.1 calamines 0.1 sulfur A 0.1 oil-solubility glycyrrhiza extract 1.0 dextrans 2.0 talc 95 stearin-acid deca GURISERU 1.0 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 0.7 [0101] Example 8 According to the formula of \*\*\*\* for makeup, the oil for makeup was manufactured with the conventional method.

A tocopherol A 0.24-hydroxy cinnamic acid 0.2 allantoin 0.5 palmitic-acid ASUKORUBIRU A 0.2 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose 1.0 retinol acetate 0.3 Oenotherae Biennis oil 2.0 oil-solubility glycyrrhiza extract 1.0 squalane Remainder [0102] All the skin external preparations obtained in the examples 1–8 were excellent in the whitening effectiveness, and there were little skin irritation and sensitization nature and they were excellent also in stability with the passage of time.

[0103] The clinical trial was performed using the contrast cream of an example 3 and this formula except having replaced this invention cream of an example 3 and this formula, and the

hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose with arbutin except having replaced 1.0 % of the weight of example of trial 1 hydroquinone- $\alpha$ -D-glucoses with to 0.5% of the weight. The cream of above-mentioned this invention was applied to the right upper arm inside section of each a volunteer's test subject's (six men, six women, a total of 12 persons, 25-55 years old of age) moiety (male trinomial, female trinomial a total of six persons), and the contrast cream of the arbutin combination to the test subject of the remaining moiety was applied at least to the said division. Spreading was continuously performed between seven days (every 8 hours) of ter dice, and the ultraviolet rays of the amount of 1MED(s) (minimal erythema dose) were irradiated from the first day to the spreading part a total of 3 times once per day after cream spreading using the UVB light source. The test subject was crossed 30 above-mentioned days after clinical trial termination, the same trial was performed by the part different from the last time of the right upper arm inside section, and the equivalency of both groups was maintained. Experimental management was carried out with the double blind. the skin -- from UV irradiation initiation, the preventive effect of melanism measured the skin photographic density on the 14th, and judged it remarkably in five steps of effective, effective, a minor response, an invalid, and aggravation with the naked eye. The result is shown in Table 1.

[0104]

[Table 1]

Contrast cream This invention cream Remarkably effective One person (8.3%) Three persons (25.0%)

Effective Three persons (25.0%) Six persons (25.0%)

Minor response Five persons (41.6%) Two persons (16.7%)

Invalid Three persons (25.0%) One person (8.3%)

Aggravation Zero person Zero person [0105] the cream with which the amount of double contains [ arbutin ]-this invention cream 1.0% -- the skin -- it turns out that it has exceeded the preventive effect of melanism, and a side effect moreover is not observed, but this invention is excellent.

[0106]

[Effect of the Invention] Since the skin external preparations of this invention contain the hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose which is excellent in the whitening effectiveness, the stability as pharmaceutical preparation, and safety, and various kinds of auxiliary components even when they are independent, they can heighten in multiplication the effectiveness which a hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose originally has. therefore, the skin external preparations of this invention -- the whitening effectiveness of the skin, and melanism -- preventive effects and improvement effects, such as a preventive effect and silverfish, buckwheat dregs, and a chloasma, are improved remarkably, and it excels also in the stability and the safety as pharmaceutical preparation, and is very useful in cosmetics or medicine.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-342110

(P2001-342110A)

(43) 公開日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	F 4 C 0 8 3 B C D H
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 19 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-165590 (P2000-165590)

(22) 出願日 平成12年6月2日 (2000. 6. 2)

(71) 出願人 000000228

江崎グリコ株式会社

大阪府大阪市西淀川区歌島4丁目6番5号

(71) 出願人 599041167

ペンタファームジャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8丁目5番10号

(72) 発明者 栗木 隆

吹田市五月が丘東8番C-512号

(72) 発明者 西村 隆久

奈良市西大寺野神町1丁目7-10-5号

(74) 代理人 100092679

弁理士 樋口 盛之助 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の美白効果や黒化予防効果などを向上し、製剤としての安定性や安全性などにも優れた皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 アスコルビン酸・その誘導体、生薬・そのエキス、ヒドロキシカルボン酸・その塩、油溶性甘草抽出物、ゲンチアナ抽出物、フェノール誘導体・その塩、胎盤抽出物、コウジ酸・その誘導体、グルコサミン・その誘導体、アゼライン・その誘導体、レチノール・その誘導体、ビリドキシン・その誘導体、トコフェロール・その誘導体、キトサン・その分解物、カフェイン酸誘導体、ヒドロキシケイ皮酸・その誘導体、セリ科植物抽出物、菌糸体培養物・その抽出物、植物の葉・その抽出物などの補助成分と、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとを含有する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスコルビン酸及びその誘導体、生薬及びそのエキス、ヒドロキシカルボン酸及びその塩、油性甘草抽出物、ゲンチアナ抽出物、フェノール誘導体及びその塩、胎盤抽出物、コウジ酸及びその誘導体、グルコサミン及びその誘導体、アゼライン及びその誘導体、レチノール及びその誘導体、ピリドキシン及びその誘導体、トコフェロール及びその誘導体、ビタミンE-ニコチネート、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、キトサン及びその分解物、カフェイン酸誘導体、ヒドロキシケイ皮酸及びその誘導体、セリ科植物抽出物、菌糸体培養物及びその抽出物、植物の葉及びその抽出物、植物の幹皮及びその抽出物、ヒノキチオール、ニンジンエキス、イオウ、粗糖抽出物、糖蜜抽出物、ムコ多糖、テブレノン、ノルジヒドログアイアレチン酸、紫外線吸収剤、 $\gamma$ -ピロン配糖体、ヒドロキシサリチル酸の配糖体、ヒドロキシサリチル酸脂肪族エステルの配糖体、ビフェニル化合物、セラミド類、セラミド類似構造物質、一般式 $R_3-1-O-(X-O)_n-R_3-2$  ( $R_3-1$ 及び $R_3-2$ は同一又は異なる炭素数1~12の直鎖、分岐又は環状のアルキル基、Xは炭素数1~12のアルキレン基、nは0又は1、 $R_3-1$ と $R_3-2$ とXの合成炭素数は10~32である)で表されるエーテル化合物、バントエン酸及びその誘導体、亜硫酸水素ナトリウム、抗炎症剤、アラントイン及びその誘導体、アミノ酸及びその誘導体、アミノエテル化合物、アルキレンジアミンカルボン酸誘導体、ペタイン誘導体、アシルメチルタウリン、フィブロネクチン、抗チロシナーゼ活性剤、ヘデラコサイド及びその塩、ギムネマサポニン及びその塩、ビートサポニン及びその塩、エラグ酸系化合物及びそのアルカリ金属塩、レゾルシノール誘導体から選ばれる少なくとも一種と、ヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 ヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースが、 $\alpha$ -アミラーゼを用いることにより得られるものであることを特徴とする請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】  $\alpha$ -アミラーゼが、アミラーゼX-23であることを特徴とする請求項2に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の美白効果や黒化予防効果、ならびにシミ、ソバカス、肝斑などの予防効果や改善効果を著しく向上し、製剤としての安定性や安全性などの面からも総合的に優れた皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より皮膚の美白化や黒化予防、および紫外線に過度に暴露されるために生じるシミ、ソバカス、ならびに肝斑などの予防や改善のために、各種のメラニン生成抑制剤が用いられてきた。例えば、ヒドロ

キノン、アルブチン、ビタミンCならびにその誘導体およびコウジ酸などがその代表例として挙げられる。

【0003】しかし、ビタミンC、ヒドロキノンおよびコウジ酸は特に水中で熱や酸化に対して極めて弱く、不安定で皮膚外用剤中において経時的に分解して着色するなどの問題点がある。また、それらの誘導体であるリン酸-アスコルビルマグネシウムおよびヒドロキノンのフェノール基にグルコースが $\beta$ 結合したアルブチンは、熱や酸化に対する安定性は改善されてはいるが、効果の面などで必ずしも満足できるものではない。

【0004】そこで、アルブチンに加えて、紫外線吸収剤、抗炎症剤、あるいは胎盤抽出物などのような美白効果を有する他の有効成分を併用し、相乗効果を狙った化粧料（例えば、特開平5-186324号公報など）や、バンテテイン-S-スルホン酸又はその塩を配合することによりアルブチンの経時的な分解着色を防ぐ皮膚外用剤（特開平5-85926号公報）なども開示されている。しかし、これらの物質は、安全性や皮膚に用いた際の感触などの面から、実用的な相乗効果が得られるほど多量に化粧料に配合することは困難である。

【0005】ところで、本発明者らは、皮膚外用剤として製剤的に安定で、しかも安全性が高く、さらに従来のものより遥かに効果の高い物質を鋭意研究し検討した結果、その目的に叶う化合物としてヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコピラノシドを見出し、既に特許出願している（特願2000-43366号）。しかし、実的に十分な美白効果を得るためには、さらなる効果の向上が求められているのが実状である。また、ヒドロキノンのフェノール基に、 $\alpha$ 結合で糖転移を行う酵素として、アミラーゼX-23が開示されている（特許第2662667号）。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】上述したように、皮膚の美白効果を高めるためには様々な試みがなされてはいるが、未だ十分なものではない。本発明は、単独で用いても顕著な美白効果を有するヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースに着目し、その効果を補完、または助長する物質を前記ヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースに併用して皮膚外用剤とすることにより、同種従来品には無い効果を得ることができる皮膚外用剤を提供することを、その課題とするものである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、特定の成分（以下、「補助成分」と記載することがある）をヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと併用することにより、単独で用いても従来のものより美白効果の遙かに高いヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの効果を著しく向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は、アスコルビン酸及び

その誘導体、生薬及びそのエキス、ヒドロキシカルボン酸及びその塩、油溶性甘草抽出物、ゲンチアナ抽出物、フェノール誘導体及びその塩、胎盤抽出物、コウジ酸及びその誘導体、グルコサミン及びその誘導体、アゼライン及びその誘導体、レチノール及びその誘導体、ビリドキシン及びその誘導体、トコフェロール及びその誘導体、ビタミンE-ニコチネート、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、キトサン及びその分解物、カフェイン誘導体、ヒドロキシケイ皮酸及びその誘導体、セリ科植物抽出物、菌糸体培養物及びその抽出物、植物の葉及びその抽出物、植物の幹皮及びその抽出物、ヒノキチオール、ニンジンエキス、イオウ、粗糖抽出物、糖蜜抽出物、ムコ多糖、テブレノン、ノルジヒドログアイアレチン酸、紫外線吸収剤、 $\gamma$ -ピロン配糖体、ハイドロキシサリチル酸の配糖体、ハイドロキシサリチル酸脂肪酸エステル配糖体、ビフェニル化合物、セラミド類、セラミド類似構造物質、一般式 $R31-O-(X-O)n-R32$  ( $R31$ 及び $R32$ は同一又は異なる炭素数1~12の直鎖、分岐又は環状のアルキル基、 $X$ は炭素数1~12のアルキレン基、 $n$ は0又は1、 $R31$ と $R32$ と $X$ の合成炭素数は10~32である)で表されるエーテル化合物、パントテン酸及びその誘導体、亜硫酸水素ナトリウム、抗炎症剤、アラントイン及びその誘導体、レゾルシノール誘導体、アミノ酸及びその誘導体、アミノエテル化合物、アルキレンジアミンカルボン酸誘導体、ベタイン誘導体、アシルメチルタウリン、フィブロネクチン、抗チロシナーゼ活性剤、ヘデラコサイド及びその塩、ギムネマサポニン及びその塩、ビートサポニン及びその塩、エラグ酸系化合物及びそのアルカリ金属塩、レゾルシノール誘導体から選ばれる少なくとも一種と、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとを含有することを特徴とする皮膚外用剤を要旨とする。ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースが $\alpha$ -アミラーゼを用いることにより得られる上記皮膚外用剤、 $\alpha$ -アミラーゼがアミラーゼX-23である上記皮膚外用剤をも要旨とする。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明に用いられる補助成分のうち、少なくとも一種がハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと併用されることにより、皮膚外用剤におけるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの美白効果を向上したり、安定性を高めたりする役割を果たす。以下に、本発明に用いる補助成分について説明する。

【0010】アスコルビン酸のうち、L-アスコルビン酸は、一般にビタミンCといわれ、その強い還元作用により細胞呼吸作用、酵素賦活作用、膠原形成作用を有し、かつメラニン還元作用を有する。アスコルビン酸の誘導体としては、例えば、アスコルビン酸モノステアレート、アスコルビン酸モノパルミテート、アスコルビン酸モノオレートなどのアスコルビン酸モノアルキルエ

テル類、アスコルビン酸モノリン酸エステル、アスコルビン酸-2-硫酸のようなアスコルビン酸モノエステル誘導体、アスコルビン酸ジステアレート、アスコルビン酸ジパルミテート、アスコルビン酸ジオレートなどのアスコルビン酸ジリン酸エステルのようなアスコルビン酸ジエステル誘導体、アスコルビン酸トリステアレート、アスコルビン酸トリパルミテート、アスコルビン酸トリオレートなどのアスコルビン酸トリアルキルエステル類、アスコルビン酸トリリン酸エステルなどのアスコルビン酸トリエステル誘導体などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中に、0.01重量%以上配合すると効果が現れ、上限値は10重量%程度である。

【0011】生薬としては、クワ(ソウハクヒ)、シャクヤク、オウゴン、カミツレ、トウキ、ローズマリー、ゲンノショウコ、シコン、茶、葛根、丁字、甘草、枇杷、橙皮、高麗人参、芍薬、山査子、麦門冬、生姜、松笠、厚朴、阿仙薬、黄ゴン、アロエ、アルテア、シモツケ、オランダガラシ、キナ、コンフリー、ローズマリー、ロート、センブリ、西洋のこぎざ草(*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae))などが挙げられ、それらのエキスも同様に用いることができる。本発明において、生薬及びそのエキスとは、上記生薬の全草、根、葉、花、種子を、必要により乾燥するなどして微粉末としたもの、あるいは水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~20重量%、好ましくは0.01~10重量%である。

【0012】ヒドロキシカルボン酸としては、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、メバロン酸、メバロン酸ラクトンなどが挙げられ、その塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウムなどの金属塩やトリエタノールアミン、2-アミノメチル-1,3-プロパンジオールなどの有機塩などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~5重量%、好ましくは0.001~3重量%である。

【0013】油溶性甘草抽出物は、マメ科に属する多年草である甘草(学名*Glycyrrhiza glabra* Linne)から、メチルアルコール、エチルアルコールなどの低級1価アルコールや、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの液状多価アルコールなどの抽出溶媒を用いて抽出したものである。その調製法は特に限定されないが、例えば、様々の適当な溶媒を用いて低温もしくは室温から加温下にて抽出される。好ましい抽出方法の例としては、エチルアルコールを用い、加温しながら2~10時間抽出を行った後、濾過し、得られた濾液をさらに2~3日間ほど放置して熟成させ、再

び濾過を行う方法が挙げられ、必要に応じて加熱抽出を行った後に濃縮乾燥してもよい。このようにして得られる油溶性甘草抽出物は、特有の臭気を有する茶褐色の物質であり、多くの場合そのまま利用することができるが、必要ならばその効力に影響がない範囲で、脱臭や脱色などの精製処理をしてから用いてもよい。精製処理の手段としては、活性炭カラムなどを用いればよく、抽出物質について一般に適用される通常の精製手段を任意に選択して使用することができる。配合量は、用いる抽出物の品質などにもよるが、皮膚外用剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.001~3 重量%である。

【0014】ゲンチアナ抽出物は、リンドウ科に属する植物であるゲンチアナ（学名 *Gentiana litea linne* (Gentianaceae)）の根及び根茎から、メチルアルコール、エチルアルコールなどの低級 1 価アルコールや、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールなどの液状多価アルコールなどの抽出溶媒を用いて抽出したものである。その調製法は特に限定されないが、例えば、様々の適当な溶媒を用いて低温もしくは室温から加温下にて抽出される。好ましい抽出方法の例としては、50% 1, 3-ブチレングリコール水溶液を用い、加温しながら 2~10 時間抽出を行った後、濾過し、得られた濾液をさらに 2~3 日間ほど放置して熟成させ、再び濾過を行う方法が挙げられ、必要に応じて加熱抽出を行った後に濃縮乾燥してもよい。配合量は、用いる抽出物の品質などにもよるが、皮膚外用剤全量中の 0.0001~5 重量%、好ましくは 0.001~3 重量%である。

【0015】フェノール誘導体及びその塩としては、ハイドロキノンモノエチルエーテル、ハイドロキノンモノ n-プロピルエーテル、ハイドロキノンモノ n-ブチルエーテル、ハイドロキノンモノ n-ヘキサデシルエーテル、ハイドロキノンモノ n-オクタデシルエーテル、p-エチルフェノール、p-n-プロピルフェノール、p-n-ブチルフェノール、p-t-ブチルフェノール、p-イソプロピルフェノール、p-ヘキサデシルフェノール、p-オクタデシルフェノール、4-イソプロピルカテコールモノブチルエステル、4-イソプロピルカテコールモノヘプタデカエステルなどが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.01~20 重量%、好ましくは 0.1~10 重量%である。

【0016】胎盤抽出物とは、ヒト、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、マウスなどの動物の胎盤から、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。具体的には、水溶性や油溶性のブラセンタエキスとして市販されている。配合量は、皮膚外用

剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.1~3 重量%である。

【0017】コウジ酸及びその誘導体としては、コウジ酸、コウジ酸配糖体、コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカプレート、コウジ酸モノパルミテート、コウジ酸モノステアレート、コウジ酸モノシンナモエート、コウジ酸モノベンゾエートなどのモノエステルや、コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジパルミテート、コウジ酸ジステアレート、コウジ酸ジオレエートなどのジエステルなどが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.001~30 重量%、好ましくは 0.01~10 重量%、さらに好ましくは 0.01~5 重量%である。

【0018】グルコサミン及びその誘導体としては、グルコサミン、グルコサミン-6-リン酸やグルコサミン-6-硫酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.1~3 重量%である。

【0019】アゼライン及びその誘導体としては、アゼライン、アゼライン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.1~3 重量%である。

【0020】レチノールは、一般にビタミン A1 と呼ばれ、皮膚や粘膜の正常保持作用を有する。レチノールの誘導体としては、レチナール、レチノイン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.1~3 重量%である。

【0021】ビリドキシンは、ビタミン B6 作用を有する物質の一つである。ビリドキシンの誘導体としては、ビリドキサル、ビリドキサミン、ビリドキシン-5'-リン酸ビリドキサル-5'-リン酸、ビリドキサミン-5'-リン酸、ビリドキサルリン酸、ビリドキシン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.1~3 重量%である。

【0022】トコフェロールは、ビタミン E 誘導体の一群を成すもので、皮膚角化症等の予防や治療、皮膚老化の防止や回復などに有効であり、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロールを含み、本発明では、これらの誘導体をも使用することができる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.001~5 重量%、好ましくは 0.1~3 重量%である。

【0023】 $\alpha$ -トコフェロールの誘導体として、例えば、ビタミン A 酸のエステルである  $\alpha$ -トコフェリルレチノエートがある。この場合の  $\alpha$ -トコフェロールは、DL- $\alpha$ -トコフェロール、D- $\alpha$ -トコフェロール、又は D- $\alpha$ -トコフェロールを含む天然混合トコフェロールで、ビタミン A 酸は、レチノイン酸 (all-trans-レチノイン酸)、13-cis-レチノイン酸、11-cis-レチノイン酸、9-cis-レチノ

イン酸、又はこれらの混合異性体であり、特にDL- $\alpha$ -ートコフェロールとall-trans-レチノイン酸とのエステルが好ましい。

【0024】ビタミンE-ニコチネートとジイソプロピルアミンジクロロアセテートは、血行促進作用や細胞賦活作用を有し、紫外線障害によるメラニン生成を抑制すると共にメラニン色素の排泄を促すのみならず、表皮の乾燥を防ぎ、皮膚の代謝を促進し、紫外線障害による皮膚の老化を防ぐ。配合量は、皮膚外用剤全量中、ビタミンE-ニコチネート、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート共に、それぞれ0.01~5重量%である。

【0025】キトサンは、キチンの脱アセチル化物であり、 $\beta$ -1, 4-ポリグルコサミン構造を有する。キトサンの分解物とは、キトサンにキチナーゼなどの酵素を処理して得られたもので、グルコサミンやそのオリゴマーを含有している。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0026】カフェイン酸誘導体の配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0027】ヒドロキシケイ皮酸及びその誘導体としては、p-クマリン酸、p-クマル酸を含むヒドロキシケイ皮酸、コーヒー酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0028】セリ科植物抽出物とは、防風、浜防風、羌活、センキュウ、ビャクシ、藁本、独活、前胡、紫胡などのセリ科植物の全草、根、葉、花、種子から、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0029】菌糸体培養物とは、西洋キノコ、マンネンタケなどの菌糸体を適当な培地で培養したものであり、液体培養による場合はその培養液をそのまま、固体培養による場合は、得られた菌糸体を必要により乾燥するなどして微粉末としたものなどをいう。また菌糸体培養物の抽出物とは、上記の菌糸体培養液、菌糸体、またはこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出物、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0030】植物の葉としては、具体的には、リンゴ、

アセビ、アマシバ、ギムネマなどの葉を挙げることができ、必要によりこれらを乾燥するなどして微粉末としたものである。また、その抽出物とは、これらの葉、またはこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0031】植物の幹皮としては、具体的には、リンゴ、サクラ、ナシ、モモなどの幹皮を挙げることができ、必要によりこれらを乾燥するなどして微粉末としたものである。また、その抽出物とは、これらの幹皮、またはこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0032】ヒノキチオール配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0033】ニンジンエキスとは、ニンジン、または必要によりこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいい、市販されている。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0034】イオウの配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0035】粗糖抽出物は、褐色を呈する色素成分であり、乾燥粉末は吸湿性であってわずかに焦臭があり、やや苦みを有する。その製法は、特開昭60-78912号公報に記載されているが、具体的には、粗糖（黒砂糖）、または糖蜜（黒砂糖から砂糖を製造する過程で生じる副産物）を適当量の水に溶解し、非極性のポリスチレン系樹脂吸着剤などの吸着剤に接触させて色素成分を吸着させ、この吸着剤を水で洗浄して糖分を十分に除去した後、吸着剤に吸着した色素成分を濃度20%以上の含水アルコールなどで溶離し、濃縮あるいは凍結乾燥、蒸発乾固などを施して必要により再結晶して精製することにより得られる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~10重量%、好ましくは0.1~5重量%である。

【0036】糖蜜抽出物は、オリゴ糖が主成分であり、糖蜜をメタノール、エタノールなどの低級アルコールにより冷浸もしくは温浸し、その後濾過、濃縮して脱色することにより得られる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~10重量%、好ましくは0.1~5重量%である。

【0037】ムコ多糖は、皮膚の保湿作用を向上する効果を有する。ムコ多糖としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン-4-硫酸、コンドロイチン-6-硫酸、デルマタン硫酸、ヘパリン、またはそれらの塩などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~10重量%、好ましくは0.01~5重量%である。

【0038】テブレノンの化学名は、ゲラニルゲラニルアセトンであり、粘膜保護修復作用、細胞増殖賦活作用、リン脂質合成促進作用などを有する。また、テブレノンは、シミ、ソバカス、色黒の原因となるメラニンを上合成する酵素であるチロシナーゼ活性を阻害する作用があることがわかっている（特開平6-16532号公報）。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~20重量%、好ましくは0.5~10重量%、さらに好ましくは、1.0~10重量%である。

【0039】ノルジヒドログアイアレチン酸は、一般には、抗酸化剤やリポキシゲナーゼ阻害剤として知られている物質であり、酸化防止や薬剤安定化を目的として化粧品、医療品などに応用されているものである。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~10重量%、好ましくは0.1~5重量%である。

【0040】紫外線吸収剤としては、従来の皮膚外用剤に汎用されている任意の紫外線吸収剤を用いることができるが、このような紫外線吸収剤の代表的な化合物を例示すれば以下の通りである。

#### 【0041】(1) 安息香酸系紫外線吸収剤

パラアミノ安息香酸（以下PABAと略する）、PABAモノグリセリンエステル、N,N-ジプロポキシPABAエチルエステル、N,N-ジエトキシPABAエチルエステル、N,N-ジメチルPABAエチルエステル、N,N-ジメチルPABAブチルエステル、N,N-ジメチルPABAアミルエステル、N,N-ジメチルPABAオクチルエステル

#### 【0042】(2) アントラニル酸系紫外線吸収剤

ホモメンチル-N-アセチルアントラニレート

#### 【0043】(3) サリチル酸系紫外線吸収剤

アミルサリシレート、メンチルサリシレート、ホモメンチルサリシレート、オクチルサリシレート、フェニルサリシレート、ベンジルサリシレート、p-イソプロパノールフェニルサリシレート

#### 【0044】(4) 桂皮酸系紫外線吸収剤

オクチルシンナメート、エチル-4-イソプロピルシンナメート、メチル-2, 5-ジイソプロピルシンナメート、エチル-2, 4-ジイソプロピルシンナメート、メ

チル-2, 4-ジイソプロピルシンナメート、プロピル-p-メトキシシンナメート、イソプロピル-p-メトキシシンナメート、イソアミル-p-メトキシシンナメート、イソプロピル-p-メトキシシンナメート、イソアミル-p-メトキシシンナメート、オクチル-p-メトキシシンナメート（2-エチルヘキシル-p-メトキシシンナメート）、2-エトキシエチル-p-メトキシシンナメート、シクロヘキシル-p-メトキシシンナメート、エチル- $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -フェニルシンナメート、2-エチルヘキシル- $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -フェニルシンナメート、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジパラメトキシシンナメート

#### 【0045】(5) ベンゾフェノン系紫外線吸収剤

2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ4'-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩、4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニルベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン

#### 【0046】(6) その他の紫外線吸収剤

3-(4'-メチルベンジリデン)-d, 1-カンファ-3-ベンジリデン-d, 1-カンファー、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチルエステル、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール、2, 2'-ヒドロキシ-5-メチルフェニルベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'-t-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、ジベンザラジン、ジアニソイルメタン、4-メトキシ-4'-t-ブチルジベンゾイルメタン、5-(3, 3-ジメチル-2-ノルボルニリデン)-3-ペンタン-2-オン

【0047】配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~10重量%、好ましくは0.5~8重量%である。この配合量は少な過ぎると、日焼けを予防することができず、ハイドロキノ- $\alpha$ -D-グルコースの美白効果が相殺される傾向となり、逆に多過ぎると皮膚外用剤の安定性を損なう傾向となる。

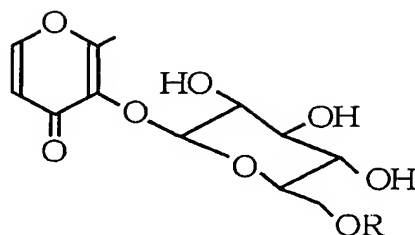
【0048】 $\gamma$ -ピロン配糖体は、日焼けによるシミ、ソバカスを防止する作用を有し、一般式1で表されるマルトール-3-O-(6'-O-アピオシル)-グルコシドあるいはマルトール-3-O-グルコシドであり、例えば葛根抽出液よりカラムクロマトグラフィ、分取HPLC、薄層クロマトグラフィ等で採取したものが使用できる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.00001

～2.5重量%、好ましくは0.0001～1重量%である。

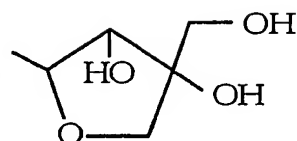
\*【0049】

\*【化1】

一般式 1



(式中、Rは水素原子又は基



を示す)

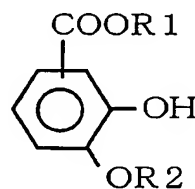
【0050】ハイドロキシサリチル酸の配糖体とハイドロキシサリチル酸脂肪酸エステル配糖体は、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で優れた美白効果を発現する作用を有し、一般式2、3、4で表される。これらの配糖体は、ハイドロキシサリチル酸又はハイドロキシサリチル酸脂肪酸エステルとペンタアセチル

※モグルコースのような糖のアセトプロモ化物)とを酸触媒の存在下で反応させることによって得ることができる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～20重量%、好ましくは0.1～7重量%である。

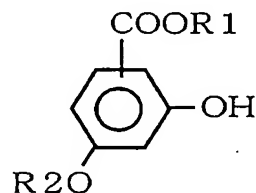
【0051】

【化2】

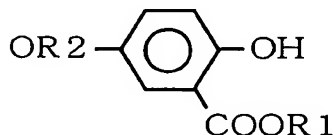
一般式 2



一般式 3



一般式 4



【0052】一般式2～4中、R1は水素原子、炭素数1～20の飽和又は不飽和の直鎖又は分岐の炭化水素基で、R2は糖残基である。

【0053】上記配糖体の具体例は、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、3- $\beta$ -D-グルコピ

ラノシルオキシサリチル酸メチル、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、4- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、4- $\beta$ -

D-グルコピラノシルオキシサリチル酸メチル、4-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、4-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、4-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸メチル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸メチル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-

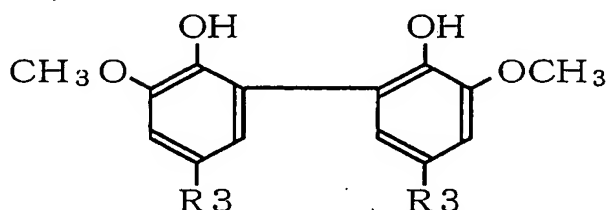
## 一般式 5

\*4-ヒドロキシ安息香酸、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル等である。

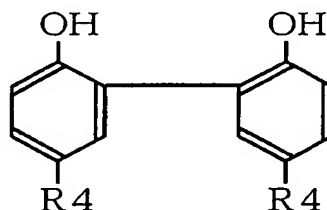
【0054】ビフェニル化合物は、チロシナーゼ活性阻害効果やメラニン生成抑制効果を有し、一般式 5、6 で表される。具体的には、デヒドロジクレオソール、デヒドロジオイゲノール、テトラヒドロマグノロール等が挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.0001～20 重量%、好ましくは 0.001～5 重量%である。

【0055】

【化 3】



## 一般式 6



【0056】一般式 5、6 中、R3 は、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、CH<sub>2</sub>OH、C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> で、R4 は、水素原子、炭素数 1～8 の直鎖又は分岐の飽和炭化水素基である。

【0057】セラミド類とセラミド類似構造物質は、皮膚に対する保湿、柔軟、美白、抗炎症、抗酸化、血行促進等の効果を有し、セラミド類は一般式 7 で表され、セラミド類似構造物質は一般式 8、9、10、11、12 で表される。セラミド類とセラミド類似構造物質は、い

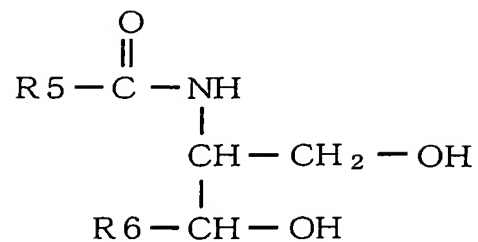
40 ずれか一方又は双方の 1 種又は 2 種以上を組み合わせて用いることができ、その配合量は、皮膚外用剤全量中の 0.01～50 重量%、好ましくは 0.01～20 重量%、より好ましくは 0.1～10 重量%である。この配合量の範囲内であれば、使用感、保湿効果、肌荒れ予防・改善効果、安定性の面で良好となる。

【0058】

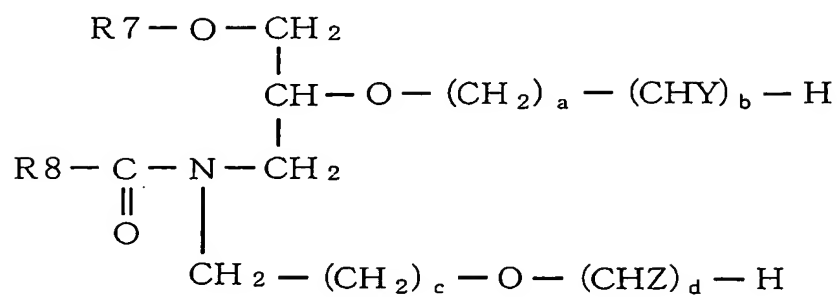
【化 4】



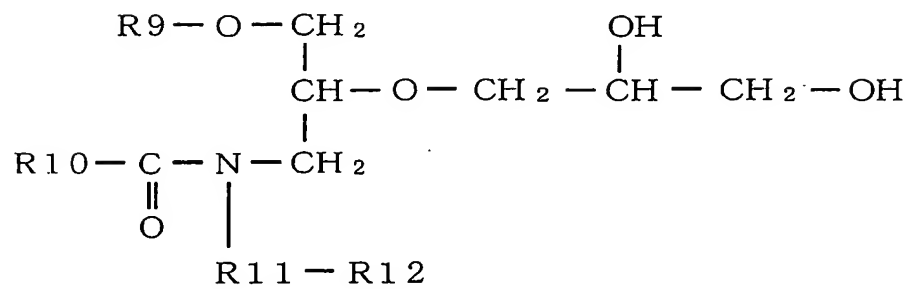
一般式7



一般式8



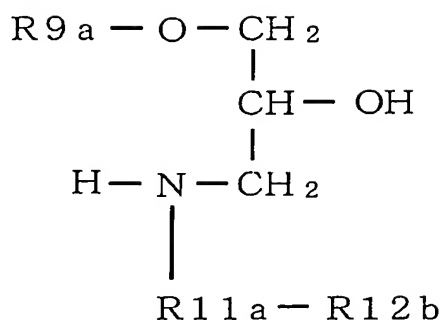
一般式9



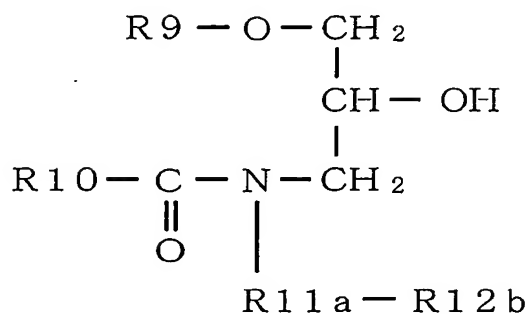
【0059】

【化5】

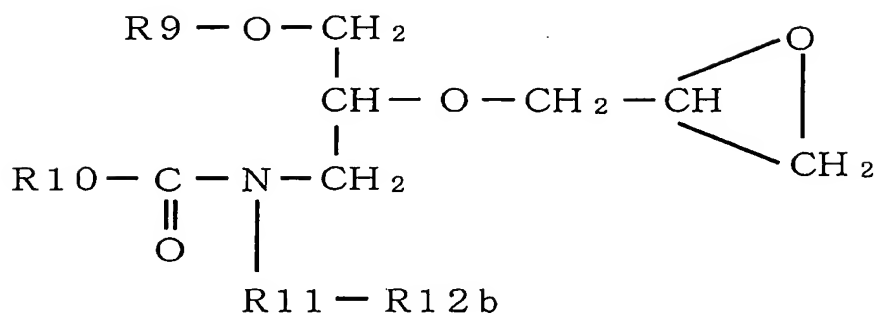
一般式 10



一般式 11



一般式 12



【0060】一般式7中、R5とR6は同一又は異なる、水酸基置換又は未置換の炭素数8～26の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素基である。一般式8中、R7は炭素数10～26の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和の炭化水素基で、R8は炭素数9～25の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和の炭化水素基で、YとZは水素原子又は水酸基で、aは0又は1で、cは0～4の整数で、bとdは0～3の整数である。一般式9中、R9とR10は同一又は異なる、炭素数1～40の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和のヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基で、R11は炭素数1～6の直鎖又は分岐のアルキレン基又は単結合で、R12は水素原子又は炭素数1

～12の直鎖又は分岐のアルコキシ基又は2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ基であり、R11が単結合のときR12は水素原子である。一般式10中、R9aは炭素数4～40のヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基で、R11aは炭素数3～6の直鎖又は分岐のアルキレン基で、R12aは炭素数1～12の直鎖又は分岐のアルコキシ基である。一般式11中、R9、R10、R10a、R12aは上記と同じである。一般式12中、R9、R10、R11は上記と同じで、R12bは水素原子又は炭素数1～12の直鎖又は分岐のアルコキシ基又は2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ基であり、R11が単結合のときR12bは水素原子である。

【0061】一般式  $R21-O-(X-O)_n-R22$  で表されるエーテル化合物は、本発明の皮膚外用剤の経皮吸収性を高める作用を有し、しかも皮膚刺激性を与えない。この一般式中、 $R21$ と $R22$ は、同じでも、異なってもよく、炭素数1~12、好ましくは2~22、より好ましくは3~20の直鎖、分岐又は環状のアルキル基であり、 $R21$ と $R22$ の少なくとも一方が2カ所以上、特に2カ所分岐したものが好ましく、具体的には、メチル基、ブチル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -デシル基、 $n$ -ドデシル基、 $n$ -テトラデシル基、 $n$ -オクタデシル基、 $n$ -エイコシル基、 $n$ -テトラコシル基、1-メチルプロピル基、3-メチルヘキシル基、2-メチルヘプタデシル基、1, 3-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。 $X$ は、炭素数1~12、好ましくは1~8のアルキレン基であり、具体的には、メチレン基、エチレン基、ブチレン基等が挙げられる。なお、 $R21$ と $R22$ と $X$ の合計炭素数は、10~32が必須であり、好ましくは12~28である。 $n$ は、0又は1、好ましくは0である。

【0062】このエーテル化合物は、公知の方法、例えば、対応するアルコールとアルキルハライドとの直接エーテル化法、ルイス酸触媒存在下における対応するアルコールとオレフィンとの付加反応、アルカリ触媒下における対応するアルコールとアルキルハライドとの付加反応で得られるアリルエーテルを還元する方法、対応するアルコールとアルデヒド又はケトンから生成するアセタール又はケタールを還元する方法等、で製造することができる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~50重量%、好ましくは0.01~20重量%、より好ましくは0.1~10重量%である。

【0063】パントテン酸は、ビタミンB群の一つであり、皮膚の美白効果を有するほか、皮膚外用剤中におけるハイドロキノーン- $\alpha$ -D-グルコースの安定化にも効果を発揮する物質である。その誘導体としては、パンテチン- $S$ -スルホン酸、4'-ホスホパンテチン- $S$ -スルホン酸、パンテチン、グルコピラノシルパントテン酸などが挙げられる。また、これらは遊離酸のみではなく、塩の形で用いることもできる。塩としては、有機酸塩及び無機酸塩が広く挙げられるが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が好ましい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%であって、ハイドロキノーン- $\alpha$ -D-グルコース：パントテン酸及び/又はその誘導体の重量比が、1:0.1以上、好ましくは1:0.1~10、さらに好ましくは1:0.5~5となるようにする。

【0064】亜硫酸水素ナトリウムは、皮膚外用剤中におけるアルブチンの安定化に効果を発揮する物質として知られているが(特許第2107858号)、ハイドロキノーン- $\alpha$ -D-グルコースについても同様の効果を発

揮する。配合量は、重量比で、ハイドロキノーン- $\alpha$ -D-グルコース：亜硫酸水素ナトリウムが、1:0.0001~1、好ましくは1:0.001~0.1となるようにする。

【0065】抗炎症剤は、本発明における補助成分の中には、皮膚に対して炎症を起こすなどの悪影響を及ぼす作用を有することもあるため、これを防止するために用いる。抗炎症剤としては、皮膚への適用が可能で、抗炎症作用を有するものであれば特に制限されるものではないが、例えば、オキシベンゾン、トラネキサム酸及びその誘導体、イブシロンアミノカプロン酸、グリチルリチン酸、アズレン、感光素301号、感光素401号、塩酸ジフェンヒドラミン、アデノシンリン酸、カラミン、紫根エキス、ヨモギエキス、ワレモコウエキス、アミノカプロン酸、ビスボロールなどが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~2重量%、好ましくは0.1~2重量%である。

【0066】アラントインは、皮膚科の諸疾患の治療薬に用いられており、皮膚の創傷治療や肌荒れ防止などに効果的に作用する。アラントインの誘導体としては、ジヒドロキシアミニウムアラントイネート、クロロヒドロキシアミニウムアラントイネートなどが挙げられる。配合量は皮膚外用剤全量中の0.01~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0067】アミノ酸は、老化や硬化した表皮に水溶性を回復するために用い、グリシン、セリン、シスチン、アラニン、トレオニン、システイン、バリン、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン、チロシン、プロリン、イソロイシン、トリプトファン、ヒドロキシプロリン等の中性アミノ酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、グルタミン酸等の酸性アミノ酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。アミノ酸誘導体としては、アシルサルコシンとその塩、アシルグルタミン酸とその塩、アシル- $\beta$ -アラニンとその塩、グルタチオン、ピロリドンカルボン酸とその塩の他に、グルタチン、カルノシン、グラムシギンS、チロシジンA、チロシジンB等のオリゴペプチド、 $\gamma$ -アミノ酪酸、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸とその塩が挙げられる。配合量は、少なすぎると皮膚に対する保湿効果が弱く、多すぎても効果の向上がみられないばかりか、アミノ酸の変質を防止し難くなるため、皮膚外用剤全量中の0.01~20重量%、好ましくは0.05~10重量%である。

【0068】アミノエチル化合物は、肌荒れ防止・改善、くすみ改善のために用い、 $NH_2CH_2CH_2X$  ( $X$ は、 $-SO_2H$ 又は $-SO_2SH$ である)で表される。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~1.0重量%、好ましくは0.001~0.3重量%が適している。

【0069】アルキレンジアミンカルボン酸誘導体は、

皮膚外用剤の保存安定性を高めるために用い、特にエチレンジアミン四酢酸と、そのNa、K、Li塩等のアルカリ金属塩、Ca、Mg等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルカノール塩等が好ましく、より好ましくはNa塩である。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～0.5重量%、好ましくは0.05～0.5重量%である。

【0070】ベタイン誘導体は、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの経皮促進剤として用い、一般式13で表されるアルキルジメチルアミノ酸、一般式14で表される2-アルキル-1-カルボキシメチル-1-ヒドロ

キシエチル-2-イミダゾリン、一般式15で表されるN-(3-アシルアミノプロピル)-N,N-ジメチルアミノ酢酸、一般式16で表されるN-アルキル-N,N-ジメチル-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸が好ましい。

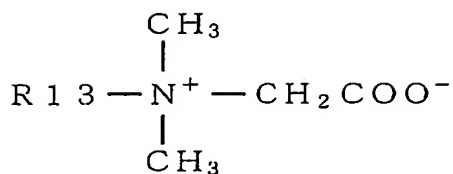
【0071】アシルメチルタウリンもハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの経皮促進剤として用い、一般式17で表される

【0072】

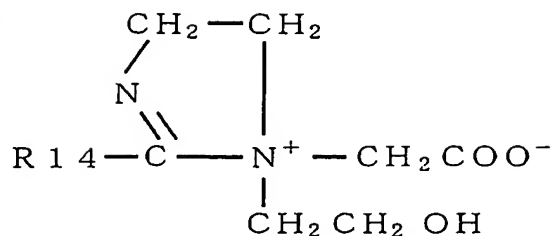
【化6】

10

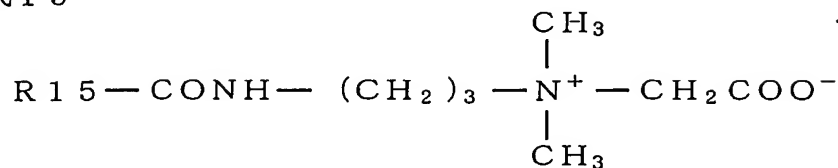
一般式13



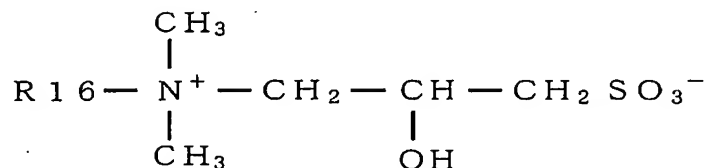
一般式14



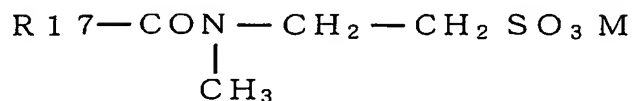
一般式15



一般式16



一般式17



【0073】一般式13、14、15、16、17中、R13、R16は炭素原子数8～24の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R14、R15、R17は炭素原子数7～23の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、Mは1価又は2価の金属、アンモニウム、アルカノールアミン又は水素原子を表す。

【0074】ベタイン誘導体とアシルメチルタウリンの配合量は、両者の合計で皮膚外用剤全量中の0.01～30重量%、好ましくは0.1～20重量%である。

【0075】フィブロネクチン（寒冷不溶性グロブリン）は、本発明におけるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの美白効果を向上させる効果を有する。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.000001～0.1重量%が適している。

【0076】抗チロシナーゼ活性剤は、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの抗チロシナーゼ活性を増大させるため、あるいはハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で、本発明の皮膚外用剤により高い抗チロ

シナーゼ活性を付与するために用いる。抗チロシナーゼ活性剤としては、ニチニチソウ (*Catharanthus roseus* L.) の培養細胞 (ニチニチソウの芽生え《幼植物》の根、胚軸、子葉、成熟体の根、茎、葉柄、花、花粉等の細胞群又は組織片) を、オーキシシンやサイトカイニン等の植物ホルモンを含む植物成長調整物質を添加した培地でカルスを誘導するか、アグロバクテリウムトウメファシエンス (*Agrobacterium tumefaciens*) やアグロバクテリウムリゾゲネス (*Agrobacterium rhizogenes*) 等を用いて腫瘍組織を作出し、カルス又は腫瘍組織をハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース含有培地 (ムラシゲースクーム培地、リンスマイヤースクーム培地、ホワイ特培地、ガンボルグ培地、ニッチ培地、ヘラー培地、シェンク-ヒルデブラント培地、ニッチ-ニッチ培地、コーレンバツハーシュミット培地等で培養して得られる培養物のホモジエネートに由来する透明液又はその乾燥物を用いる。配合量は、所望の抗チロシナーゼ活性を示す量とすればよい。

【0077】ヘデラコサイド (*Hederacoside*) は、本発明のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で美白効果を向上させる。ムクロジン (エンメイヒ: *Sapindus mukurossi* Gaertn.) やアケビ (モクツウ: *Akebia quinata* Decne.) の抽出物から得られるトリテルペノイドサポニンであり、その塩としては、Na塩、K塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、アルカノールアミン塩、エステル等があり、これらは抽出物のままで使用してもよい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ま\*30一般式18

\*しくは0.1~5重量%が適している。

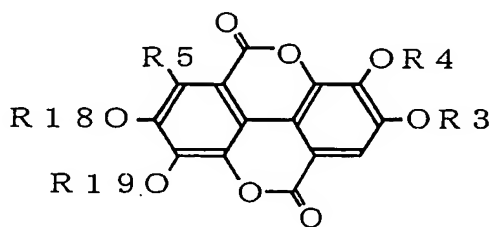
【0078】ギムネマサポニン (*Gymnemasaponin*) は、本発明のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で美白効果を向上させる。ギムネマイノドラムや、インド原産ガガイモ科ギムネマ・シルベスタ (*Gymnema sylvestre* R. Br.) の抽出物から得られるトリテルペノイドサポニンであり、その塩としては、Na塩、K塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、アルカノールアミン塩、エステル等があり、これらは抽出物のままで使用してもよい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ましくは0.1~5重量%が適している。

【0079】ビートサポニンは、本発明のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で美白効果を向上させる。アカザ科てん菜の抽出物から得られるオレアノール酸配糖体であり、その塩としては、Na塩、K塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、アルカノールアミン塩、エステル等があり、これらは抽出物のままで使用してもよい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ましくは0.1~5重量%が適している。

【0080】エラグ酸系化合物は、本発明の皮膚外用剤の長期保存安定性を向上させるためのもので、一般式18で表される。エラグ酸系化合物のアルカリ金属塩としては、Na塩、K塩が挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~30重量%、好ましくは0.05~10重量%が適している。

【0081】

【化7】



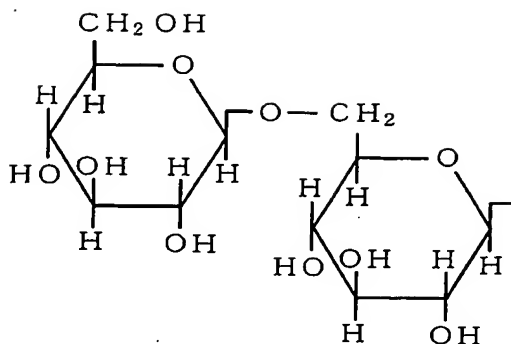
【0082】一般式18中、R18、R19、R20、R21は、水素原子、炭素数1~20のアルキル基《例えばメチル基、エチル基、プロピル基等》、炭素数1~20のアシル基《例えばアセチル基、プロピオニル基等》、 $-(C_nH_{2n}-O)_mH$  (mは2又は3、nは1以上の整数、特に5~40が好ましい) で示されるポリオキシアルキレン基《例えばポリオキシエチレン基、ポリ

オキシプロピレン基》、一般式19で示される糖残基であり、これらは同一でも互いに異なってもよい。R22は水素原子、水酸基、炭素数1~8のアルコキシ基である。

【0083】

【化8】

## 一般式 19



【0084】エラグ酸系化合物と、そのアルカリ金属塩の具体例は、エラグ酸、3, 4-ジ-*o*-メチルエラグ酸、3, 3'-ジ-*o*-メチルエラグ酸、3, 3', 4-トリ-*o*-メチルエラグ酸、3, 3', 4, 4'-テトラ-*o*-メチル-5-メトキシエラグ酸、3-*o*-エチル-4-*o*-メチル-5-ヒドロキシエラグ酸、アムリトシド (Amritoside) や、これらのアルカリ金属塩が挙げられる。これらのエラグ酸系化合物は、イチゴ、タラ (*Caesalupinia Spinos*)、ユーカリ材 (*Eucalyptus*)、リンゴ、毒ウツギ (コリアリア ヤボニカ)、ラジアタ松、クマコケモモ、ザクロ、アンマロク、ウキウヨウ、エンフヨウ、ガイジチャ、カコウジュヨウ、カシ、キジュ、ケンジン、コウナカ、サンウキウコン、サンウキウヨウ、シュウフウボウ、センクツサイ、ソウゲンロウカンソウ、ダイヒョウソウ、ドウモウアンヨウ、ハオウベン、バンセキリュウカン、バンセキリュウヒ、ボウカ、モツショクシ、ヤトウセイカ、ヤトウセイヒ、ユウカンコン、ユウカンボクヒ、ユウカンヨウ、リュウガソウコン、バンセキリュウヨウ、ウキウボクコンビ、シドコン、チンシュウソウ、ゲンノショウコなどの天然物から得ることができる。

【0085】レゾルシノール誘導体は、血行促進作用や細胞賦活作用を有し、紫外線障害によるメラニン生成を抑制すると共にメラニン色素の排泄を促すのみならず、表皮の乾燥を防ぎ、皮膚の代謝を促進し、紫外線障害による皮膚の老化を防ぐ。具体例としては、4-*n*-エチルレゾルシノール、4-*n*-ブチルレゾルシノール、4-*n*-ヘキシルレゾルシノール、4-イソアミルレゾルシノール等が挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~20重量%、好ましくは0.01~10重量%が適している。

【0086】上記した補助成分は、特筆していないものについては、全てハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと併用されて皮膚の美白効果を向上させる効果を有するが、この効果の他に、薬剤としての安定性や安全性を高める効果を兼ねているものもある。いずれの補助成分も、上記した配合量の範囲であれば、ハイドロキノン-

$\alpha$ -D-グルコースと併用した場合、皮膚外用剤中のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースに影響を及ぼすことがなく、経時安定性も良好で、高い美白効果を発揮することができるが、期待される効果の程度によっては、増減することもできる。なお、上記した補助成分は、少なくとも一種、すなわち一種又は2種以上の物質を組み合わせ用いることができる。

【0087】次に、本発明に用いるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースについて説明する。ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースは、ハイドロキノンのフェノール基に $\alpha$ 結合した化合物である。ハイドロキノンのフェノール基にD-グルコースが $\beta$ 結合したアルブチンは、皮膚の美白効果があるとされ皮膚外用剤として広く用いられているが、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースはアルブチンよりも優れた美白効果を有するうえ、皮膚への安全性や薬剤としての経時安定性にも優れた化合物である。

【0088】ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~30重量%、好ましくは0.05~20重量%、さらに好ましくは、0.1~10重量%である。

【0089】ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの製法については、化学的に合成することももちろん可能であるが、特にハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースを製造する場合は、細菌などに由来する酵素を用いてハイドロキノンを配糖化する方法により得ることができる。例えば、*Leuconostoc mesenteroides*由来のスクロースフォスホリラーゼにより、糖供与体としてスクロースを用いて得ることができる。さらには、*Bacillus subtilis*由来の $\alpha$ -アミラーゼにより、糖供与体として可溶性デンプンを用いて得ることができ、特にアミラーゼX-23によれば、工業的に有利に得られる。

【0090】本発明におけるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースを、*Bacillus subtilis*の $\alpha$ -アミラーゼである、アミラーゼX-23を用いて得る方法について説明する。アミラーゼX-23は、フェノール類縁化合物と $\alpha$ -1, 4結合を持つグルカンとが同時に存在する際に、 $\alpha$ -1, 4結合を持つグルカンを分解するととも



に、フェノール類緑化合物中のOH基に $\alpha$ 結合で糖転移を行う作用を有する。糖転移を行う際の至適pHは5～8であり、pH5.5において30～70℃で安定して糖転移を行うことができる。詳細については、特許第2662667号公報に記載されている。

【0091】本発明の皮膚外用剤には上記した成分の他に、通常化粧品や医薬品などの皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば油分、酸化防止剤、界面活性剤、保湿剤、湿潤材、香料、水、アルコール、増粘剤、防腐剤、色剤、粉末、薬剤、キレート剤、pH調整剤などを必要に応じて適宜配合することができるが、これらは本発明の効果を損なわない量的、質的範囲内で使用されなければならない。

【0092】また、本発明に係る皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば化粧水、ローションなどの可溶化系、乳液、クリームなどの乳化系、または軟膏、増粘ゲル系、分散液、パウダーなどの任意の剤型を取ることができる。

【0093】皮膚外用剤の剤型をローション、乳液、増粘ゲル系などとする場合、上記の成分の中でも特に、増粘剤のうち、アラビアガム、トラガカントガム、ガラクトタン、グアガム、カラギナン、ペクチン、クインスード(マルメロ)抽出物、褐藻粉末などの植物系高分子、キサンタンガム、デキストラン、ブルランなどの微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチンなどの動物系高分子、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシデンプンなどのデンプン類、メチルセル

\*ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、セルロース末などのセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマーなどのビニル系高分子、ポリアクリル酸及びその塩、ポリアクリルイミドなどのアクリル系高分子、グリチルリチン酸やアルギン酸などの有機系増粘剤、ベントナイト、ヘクトライト、ラボナイト、珪酸アルミニウムマグネシウム、無水珪酸などの無機系増粘剤などからなる水溶性増粘剤と、アルコールのうち、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールとを配合することが効果を増大させる点で好ましい。配合量は、皮膚外用剤全量中、水溶性増粘剤が0.01～5重量%、好ましくは0.1～3重量%であり、低級アルコールが0.3～35重量%であるが、皮膚外用剤中のヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと低級アルコールとの配合比(重量比)は、3:1～1:3とすることが好ましい。

#### 【0094】

【実施例】以下の実施例において用いるヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースは、ヒドロキノンとマルトペンタオースの存在下に、アミラーゼX-23を作用させることにより得られたものである。なお、以下の配合量は重量%である。

#### 実施例1 化粧水

次の処方に従い、常法により化粧水を製造した。

プロピレングリコール	5.0
エタノール	14.0
POE(20)オレイルエーテル	0.5
ヒドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	0.5
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾ	
フェノン-5-スルホン酸ナトリウム	0.1
メチルパラベン	0.1
クエン酸	0.01
クエン酸ソーダ	0.1
カミツレエキス	2.0
水溶性ブラセンタエキス	2.0
ヒアルロン酸ナトリウム	0.3
香料	0.05
イオン交換水	残余

#### 【0095】実施例2 乳液

次の処方に従い、常法により乳液を製造した。

ステアリン酸	3
セチルアルコール	2
ワセリン	5
流動パラフィン	10
ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル	2
ポリエチレングリコール1500	3
トリエタノールアミン	1

31

32

ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	5
パンテティン-S-スルホン酸ナトリウム	10
N, N-ジメチルPABAオクチルエステル	5.0
ハイドロキノンモノメチルエーテル	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	1.0
アゼライン酸	0.2
ビリドキシン	0.2
イオン交換水	残余
香料	適量
防腐剤	適量

## 【0096】実施例3 クリーム

次の処方に従い、常法によりクリームを製造した。

プロピレングリコール	5.0
ミツロウ	4.0
セチルアルコール	5.0
還元ラノリン	5.0
スクワラン	36.0
グリセリルモノステアレート	2.0
POE (20) ソルビタンモノラウレート	2.0
メチルパラベン	0.1
エチルパラベン	0.15
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	1.0
アラントイン	3.0
トウキエキス	0.2
粗糖抽出物	1.0
テプレノン	1.0
コウジ酸	1.0
香料	0.1
イオン交換水	残余

## 【0097】実施例4 バック

次の処方に従い、常法によりバックを製造した。

ポリビニルアルコール	16.0
ポリエチレングリコール	4.0
プロピレングリコール	7.0
エタノール	11.0
メチルパラベン	0.1
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	7.0
ジヒドロキシアルミニウムアラントイネート	3.0
アスコルビン酸	1.0
ノルジヒドログアイアレチン酸	5.0
クエン酸	0.3
クエン酸ナトリウム	0.7
香料	0.1
イオン交換水	残余

## 【0098】実施例5 スカルブトリートメント (頭皮用化粧料)

次の処方に従い、常法によりスカルブトリートメントを製造した。

1, 3ブチレングリコール	6.0
ポリエチレングリコール	4.0

エタノール	11.0
POE (60) 硬化ヒマシ油	2.0
苛性カリ	0.05
カルボキシビニルポリマー	0.2
2-ヘキシルデシルパルミテート	11.0
スクワラン	5.0
ミツロウ	0.5
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	10.0
アラントイン	4.0
防腐剤	0.2
香料	0.1
イオン交換水	残余

## 【0099】実施例6 軟膏

次の処方に従い、常法により軟膏を製造した。

ワセリン	40.0
ステアリルアルコール	15.0
木ロウ	15.0
POE (10) オレート	0.25
グリセリルモノステアレート	0.25
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	6.0
アラントイン	1.0
ソルビトール	5.0
プロピレングリコール	5.0
ゲンチアナ抽出物	0.3
イオン交換水	残余

## 【0100】実施例7 パウダー

次の処方に従い、常法によりパウダーを製造した。

トラネキサム酸	0.1
カラミン	0.1
イオウ	0.1
油溶性甘草抽出物	1.0
デキストリン	2.0
タルク	95
ステアリン酸デカグリセル	1.0
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	0.7

## 【0101】実施例8 化粧用油

次の処方に従い、常法により化粧用油を製造した。

トコフェロール	0.2
4-ヒドロキシケイ皮酸	0.2
アラントイン	0.5

パルミチン酸アスコルビル	0.2
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	1.0
酢酸レチノール	0.3
月見草油	2.0
油溶性甘草抽出物	1.0
スクワラン	残余

【0102】実施例1～8で得られた皮膚外用剤は、全て美白効果に優れ、皮膚刺激性、感作性が少なく、経時安定性にも優れていた。

#### 【0103】試験例1

ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース1.0重量%を0.5重量%に代えた以外は実施例3と同処方の本発明クリーム、およびハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースをアルブチンに代えた以外は実施例3と同処方の対照クリームを用いて臨床試験を行った。ボランティアの各被験者(男性6名、女性6名、計12名、年齢25～55 \*

	対照クリーム
著しく有効	1人(8.3%)
有効	3人(25.0%)
やや有効	5人(41.6%)
無効	3人(25.0%)
悪化	0人

【0105】本発明クリームはアルブチンが倍量の1.0%含有するクリームより皮膚黒化の予防効果を上回っており、しかも副作用は観察されず、本発明が優れたものであることが分かる。

#### 【0106】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、単独でも美白効果や製剤としての安定性、安全性に優れたハイドロキノ

\*オ)の半数(男性3名、女性3名 計6名)の右上腕内側部に上記本発明のクリームを塗布し、残り半数の被験者にアルブチン配合の対照クリームを同部位に塗布した。塗布は1日3回(8時間毎)7日間連続して行い、クリーム塗布後、初日よりUVB光源を用い、1MED量(最少紅斑量)の紫外線を1日1回計3回、塗布部位に照射した。上述の臨床試験終了30日後、被験者をクロスオーバーし、右上腕内側部の前回とは別の部位で同様の試験を行い、両群の同等性を維持した。試験の管理はダブルブラインドで実施した。皮膚黒化の予防効果は紫外線照射開始より14日目の皮膚黒化度を比較し、著しく有効・有効・やや有効・無効および悪化の5段階で肉眼にて判定した。その結果を表1に示す。

#### 【0104】

【表1】

	本発明クリーム
著しく有効	3人(25.0%)
有効	6人(25.0%)
やや有効	2人(16.7%)
無効	1人(8.3%)
悪化	0人

ン- $\alpha$ -D-グルコースと各種の補助成分とを含有するため、本来ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースが有する効果を相乗的に高めることができる。したがって、本発明の皮膚外用剤は、皮膚の美白効果や黒化予防効果、ならびにシミ、ソバカス、肝斑などの予防効果や改善効果を著しく向上し、製剤としての安定性や安全性にも優れ、美容や医療において極めて有用なものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 7/00

識別記号

FI

A61K 7/00

テマコード(参考)

J

K

X

7/48

7/48

(72)発明者 中江 貴司

三田市すずかけ台3-4-1 H-501

(72)発明者 中山 宏基

東京都新宿区百人町3-1-4-703

F ターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122  
AB032 AB111 AB361 AB362  
AB442 AC012 AC022 AC072  
AC102 AC122 AC132 AC171  
AC182 AC242 AC301 AC302  
AC311 AC312 AC352 AC402  
AC422 AC432 AC442 AC471  
AC472 AC482 AC531 AC542  
AC581 AC621 AC622 AC641  
AC681 AC711 AC791 AC792  
AC841 AC842 AC851 AC852  
AD042 AD092 AD112 AD191  
AD201 AD202 AD242 AD311  
AD321 AD332 AD391 AD512  
AD551 AD621 AD622 AD631  
AD632 AD641 AD642 AD661  
AD662 CC04 CC05 CC06  
CC07 CC31 DD17 DD22 DD31  
EE01 EE10 EE16 EE17